

Langzeitprognose bei Multipler Sklerose

Alexander Friesen

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Nervenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

Langzeitprognose bei Multipler Sklerose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexander Friesen

aus

Glonn

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Frick
2. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 6. 1975



Table of Contents

Einleitung 1

1. Die Bedeutung der Eltern 2

2. Die Rolle der Eltern 3

3. Die Verantwortung der Eltern 4

4. Die Beziehung zwischen Eltern und Kindern 5

5. Die Entwicklung der Eltern 6

6. Die Entwicklung der Kinder 7

7. Die Entwicklung der Familie 8

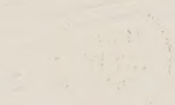
8. Die Entwicklung der Gesellschaft 9

9. Die Entwicklung der Kultur 10

10. Die Entwicklung der Wissenschaft 11

11. Die Entwicklung der Kunst 12

12. Die Entwicklung der Literatur 13



INHALTSÜBERSICHT

EINLEITUNG	Seite	1
MATERIAL UND METHODIK	Seite	2
UNTERSUCHUNGEN		
I Geschlechtsverteilung	Seite	9
II Alter bei Krankheitsbeginn	Seite	12
III Krankheitsdauer	Seite	17
IV Symptomatik bei Beginn der Erkrankung	Seite	30
V Verlaufsformen	Seite	49
VI Einfluß anderer Faktoren, besonders der Gravidität	Seite	66
VII Vergleich von Patientengruppen mit unterschiedlicher Krankheitsdauer	Seite	69
VIII Der Grad der körperlichen Beeinträchtigung	Seite	75
ZUSAMMENFASSUNG	Seite	83
SCHLUSS	Seite	88

EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose rechnet man zu den entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Neben dem entzündlichen Infiltrat aus Plasmazellen und Lymphocyten steht dabei der Merkscheidenschwund im Vordergrund, der durch Gliafasierung ausgeglichen wird. Durch die Vielseitigkeit der Lokalisation und der Anzahl der einzelnen Herde hat die Erkrankung den Namen Multiple Sklerose erhalten.

Zur Klärung der Pathogenese ist an viele Faktoren gedacht worden. Arbeitseinrichtungen, die nach metabolischen Schäden, die weiße Substanz betreffende Chemopathien, exogene Intoxikationen, Mangel an Spurenelementen oder Ernährungsschäden forschten, die früher auf die Vorstellung über die Ätiologie Einfluß hatten, sind in den Hintergrund getreten. Heute wird vorwiegend die Meinung vertreten, daß diesem Nervenleiden ein exogenes, wahrscheinlich infektiöses Agens zugrunde liegt. Dabei besteht aber weitgehende Übereinstimmung, daß dieses Agens besondere immunologische Reaktionsweisen voraussetzt. "Slow Virus Infection", worunter man den von Sigurdson⁴ 1954 geprägten Begriff versteht, die pathogenetische Vorstellung chronischer Erkrankungen zu definieren, wie beispielsweise der Scheuerkrankheit der Lämmer, und "Autoimmunität" sind wissenschaftliche Stichworte hierzu.

Die Verbreitung der M.S. nimmt vom Äquator mit steigendem Breitengrad in nördlicher und südlicher Richtung zu. Sie ist am häufigsten in einem Gebiet anzutreffen (Europa), das den Osten Norwegens, den südlichen Teil von Schweden, den Westen Finnlands, das nördliche Dänemark, Deutschland entlang dem Rhein und die nördliche Schweiz beinhaltet. Nach epidemiologischen Studien (Leibowitz²⁷) treffen in Shetland (Schottland, Sutherland 1956) auf 10.000 Einwohner 129 M.S.-Erkrankte. Die geringste Zahl war

in Orange (Frankreich, Behrend 1969) mit nur 5 M.S.-Kranken zu finden. In Deutschland erstreckt sich ihre Häufigkeit zwischen 37 (südliches Niedersachsen, Firnhaber 1972) und 115 (Westfranken, Bammer, Schaltenbrand 1960) pro 100.000 Einwohner. Auf die vieldiskutierte Frage einer Zunahme der M.S. in den letzten Jahrzehnten konnte bisher noch nicht gezeigt werden, daß ihr Vorkommen eine Zu- oder Abnahme in irgendeinem Teil der Welt erfahren hat (Mc. Alpine³¹).

Abb und Schaltenbrand⁴⁵ bezeichnen die M.S. als Volksseuche, da sie 1,27 ‰ der Bevölkerung befällt und sie aufgrund ihres Charakters die Erwerbsfähigkeit stärker mindert als andere Krankheiten.

Da die Krankheit sozialmedizinisch wichtig ist, erscheint uns die Kenntnis der Prognose des Leidens von eminenter Bedeutung. Wir kennen Krankheitsfälle, die in ihrer Lebenserwartung, Mortalität und durch die Entwicklung auftretender Symptome in der Arbeitsfähigkeit variieren. Aufgrund des lang anhaltenden Eindrucks schwerer Krankheitsverläufe liegt die subjektiv-pessimistische Erwartungsgröße oberhalb der objektiven. Die Statistik als methodische Hilfswissenschaft erlaubt es uns, objektive Erwartungswerte zu ermitteln.

Prognostische Überlegungen sind aufgrund der Vielgestaltigkeit des Ablaufs mit einer hohen Irrtumswahrscheinlichkeit behaftet. Um sie möglichst kleinzuhalten, ist es notwendig, nach Gemeinsamkeiten zu suchen, sie einzuteilen und wieder unterzuordnen, so daß Faktoren gefunden werden können, die eine Einzelprognose realistischer gestalten.

Die Aufgabe unserer Arbeit ist es, mit Hilfe der Statistik das Krankheitsbild der M.S. von neuem zu überprüfen. Die zur Verwendung stehenden Krankengeschichten stellen keine Auswahl dar. Man kann sie als repräsentativ bewerten. Patientengruppen mit

gemeinsamen Merkmalen werden in Abhängigkeit anzuwendender Kriterien untersucht. Festgestellte Abhängigkeiten sollen es dem untersuchenden Arzt erleichtern, eine weitere Prognose mit angegebener Sicherheit veranschlagen zu können.

Der Inhalt unserer Untersuchung ist die Frage nach:

1. der mittleren Lebenserwartung und ihre Prüfung nach funktionellen Zusammenhängen mit
 - a. der Geschlechtsspezifität,
 - b. dem Krankheitsbeginn,
 - c. Syndromengruppen und Verlaufsformen.
2. den Befunden der bis zum Stichjahr noch lebenden Patienten und ihr Vergleich mit verstorbenen M.S.-Kranken.
3. einer Änderung klinischer Syndrome im Laufe der Jahrzehnte.

MATERIAL UND METHODIK

Unseren Untersuchungen liegen 385 Krankengeschichten mit der Diagnose M.S. oder Encephalitis disseminata zugrunde. Sämtliche Krankengeschichten stammen aus dem Archiv der Universitätsklinik München aus den Jahren 1902 - 1949.¹⁾

Weitere Angaben über das Verbleiben der in den Diagnosebüchern aufgeführten Patienten wurden über Einwohnermeldeamt und Gesundheitsamt ermittelt. Von den 147 Männern und 238 Frauen wurden bis zum Jahre 1969 188 Patienten als verstorben gemeldet. Es waren 116 Frauen und 72 Männer. 55 Kranke (36 Frauen; 19 Männer) leben noch. Bei 142 M.S.-Kranken konnte der Wohnsitz nicht ermittelt werden (86 Frauen; 56 Männer).

Die M.S. ist eine Krankheit, deren Diagnose nur pathologisch anatomisch sicher ist. Schwierigkeiten der Sicherung der Diagnose treten auf bei:

- a. ersten Krankheitsschüben mit monosymptomatischer Erscheinung
- b. Fehlen des "anamnestischen Syndroms" (Schrader) bei primär chronischen Verlaufsformen.

Die Sicherung der Diagnose erfolgte nach folgenden Kriterien:

- 1. Beurteilung der Symptomatologie, deren Formenreichtum ein zweites organoneurologisches Leiden schwerlich aufzuweisen hat.
- 2. Beurteilung nach dem Verlauf der Krankheit.

1) Vgl. Seite 92 dieser Arbeit (Anhang).

3. Beurteilung des Liquorbefundes

- a. Die Gesamteiweißvermehrung darf den doppelten Normalwert nicht überschreiten.
- b. Der Pleocytose, die bei Beginn der Erkrankung am stärksten ausgeprägt ist.
- c. Die Immunglobulinvermehrung mittels Kolloidreaktion.
- c. Der differierte Nachweis der Liquorgammaglobuline wurde erst 1950 (Kabat) erfaßt. Unser Material stammt vor der Zeit.

Je nach Fragestellung wurde die dafür notwendige Information gesammelt und entsprechend der Zielsetzung der Teilaufgabe statistisch ausgewertet und interpretiert. Die verwendete Methodik wird in zwei Beispielen erklärt.¹⁾

1) Vgl. Seite 93 dieser Arbeit (Anhang).

Folgende Abkürzungen und Symbole wurden verwendet:

Numerus (n)	Anzahl der Individuen bzw. Meßwerte
Merkmalsausprägung (x_i)	Numerischer Wert (i) eines Gliedes einer Reihe (Terminus "Reihe" im Sinne einer statistischen Reihe)
Häufigkeit (f_j)	Anzahl der zu einer Merkmalsklasse (j) gehörigen Merkmalswerte
kumulierte Häufigkeit (f_{jkum})	Summenhäufigkeit, die durch Aufsummierung aller Häufigkeiten einer Verteilung entsteht
arithmetisches Mittel ($\bar{x}$)	n -ter Teil der Summe aller n -Reihenglieder
x	mittlere quadratische Abweichung der stochastischen Variablen x
mittlere quadratische Abweichung	Die Standardabweichung ist die Quadratwurzel aus dem arithmetischen Mittel der Quadrate der Abweichungen der Reihewerte vom arithmetischen Mittel
Varianz (σ^2)	Quadrierung der Standardabweichung
Wahrscheinlichkeit (wkt)	Tritt bei festgesetzter Wiederholung eines Experimentes unter gleichbleibenden Bedingungen ein Ergebnis A im Durchschnitt in n Fällen k -mal auf, so sagt man, die Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen des Ereignisses A betrage $\frac{k}{n}$ (oder $\frac{k}{n} \cdot 100\%$)
Nullhypothese (H_0)	Mit der Nullhypothese wird die Behauptung aufgestellt, daß die Differenz zwischen dem beobachteten Wert und dem hypothetischen Wert zufällig ist, d. h. auf Stichprobenabweichungen beruht; im Gegensatz zur Alternativhypothese (H_1)

statistische Signifikanz	Ein Ergebnis wird als signifikant bezeichnet, wenn es bei einer Wiederholung der Untersuchungen unter den gleichen Bedingungen mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % wieder erwartet werden kann
statistisch nicht signifikant	ist ein Ergebnis, wenn die Wiederholbarkeit eines Ergebnisses unter 95 % liegt
Signifikanzniveau	Es wird durch die Irrtumswahrscheinlichkeit bestimmt. Die angenommene Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ % bedeutet, daß bei zutreffender Hypothese H_0 im Durchschnitt 5 von 100 Fällen einem Irrtum unterliegen, wenn man aufgrund des Testergebnisses die Entscheidung über die Ablehnung der Nullhypothese fällt.
t	Variable einer standardisierten Normalverteilung mit dem Mittelwert 0 und der Varianz 1
Bravais-Pearsonscher Korrelationskoeffizient (r)	dient als Maß für die Enge des Zusammenhangs zweier Erscheinungen. Er kann nur Werte zwischen -1 und 0 annehmen.
Bestimmtheitsmaß ($B = r^2$)	ein Maß, wie die Varianz eines Merkmals durch die unabhängigen Merkmale der Regressionsgleichung erklärt wird. r^2 kann zwischen 0 und 1 liegen.
Regressionsgleichung	Mit Hilfe der Regressionsgleichung (z. B. $y = a + bx$) läßt sich die Beziehung zwischen einer Unabhängigen (x) und einer Abhängigen (y) darstellen.
Regressionskoeffizient b	gibt als Steigungsmaß die Steigung der Regressionsgeraden an
Regressionskonstante a	gibt den Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der Ordinate beim Abszissenwert (0) an

M.S.	Multiple Sklerose
N.R.	Neuritis retrobulbaris
>	zunehmend
<	abnehmend

GESCHLECHTSVERTEILUNG

1. Angaben der Literatur

In der Literatur liegen unterschiedliche Angaben über das Verhältnis der Geschlechtsverteilung vor. Ein Überwiegen der Frauen wird bei den meisten Autoren beschrieben.

Tab. 1: Darstellung der Geschlechtsverteilung an Hand einiger Literaturangaben.

Autor	Jahr	M.S.-Kranke		
		abs.	$\frac{\delta}{\sigma}$ %	$\frac{\sigma}{\delta}$ %
Sällström	1942	1394	46,4	53,6
Kulenkampff	1953	527	42,0	58,0
Maretschek, Seibert	1954	947	42,0	58,0
Schaltenbrand				
Abb, Schaltenbrand	1955	1420	48,7	51,3
Presthus	1955	172	50,0	50,0
Hyllested	1956	1420	44,0	56,0
Rafelowska	1960	362	50,0	50,0
Kiartan, Gudmundson	1962		37,5	62,5
Schapira	1960	662	42,1	58,9
Poeck, Markus	1964	200	33,0	67,0
Späth	1969	810	40,4	59,6
Percy et al	1971	176	39,0	61,0
Firnhaber	1971	625	42,3	57,7
		x 98	32,7	67,3
Lhermitte	1973	254	31,0	69,0
Leibowitz	1973	282	48,5	51,5

x: 625 Klinikpatienten und 98 Patienten der epidemiologischen Studie

2. Ergebnis

Aus dem zu untersuchenden Krankengut ergibt sich bei insgesamt 385 Patienten ein Verhältnis von 1,6 : 1 zugunsten der Frauen. Nach dem 35. Lebensjahr stellt sich ein Verhältnis von 2 : 1 ein.

3. Gründe der Verteilungsunterschiede

Abb und Schaltenbrand⁴⁵ sehen einen Grund für das Überwiegen des weiblichen Anteils in den Kliniken darin, daß die Umstände der häuslichen Pflegemöglichkeiten bei Männern besser sind als bei Frauen. So müssen Patienten weniger häufig die Klinik aufsuchen, da sie zu Hause gepflegt werden können. Er weist damit auf die Sektionsstatistik von Maretschek und Seibert²⁹ hin, bei denen der männliche Anteil nur 42 % beträgt.

Bei der Erhebung einer epidemiologischen Studie hingegen, bei der versucht wurde, möglichst lückenlos über alle niedergelassenen Ärzte sämtliche M.S.-Kranke eines Gebietes zu erfassen, fand Firnhaber¹¹ bei fast 100 Patienten, daß Frauen mit 67,3 % doppelt so häufig erkrankt waren als Männer.

Andere Autoren²⁴ machen die Unterschiede der Verteilung der Bevölkerungsstruktur mit in der Regel leichtem Frauenüberschuß dafür verantwortlich.

Durch Betrachtung der Bevölkerungsstatistik des Deutschen Reiches bzw. der Bundesrepublik Deutschland¹⁾ aus den Jahren 1910 bis 1946 ist zu ersehen, daß erst nach dem 45. Lebensjahr die relative Anzahl der männlichen Bevölkerung zu sinken beginnt. Dieser Umstand und die Feststellung, daß der weitaus größte Teil der Patienten in der Regel die ersten Krankheitszeichen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr erfährt, läßt ein Überwiegen der Erkrankungsrate der Frauen ersehen. Die Zahlen von 1946 geben die Verhältnisse nach dem zweiten Weltkrieg wieder, wobei sich das Verhältnis zugunsten der weiblichen Bevölkerung verschoben hat. Der größte Teil unserer Patienten erkrankte zwischen 1930 und 1945.²⁾ Es können

1) Vgl. Seite 90 dieser Arbeit (Anhang).

2) Vgl. Seite 92 dieser Arbeit (Anhang).

die Folgen des Krieges sich ausgewirkt haben. Daher darf angenommen werden, daß der Anteil der männlichen Patienten höher liegt, als es die Berechnung unserer Studie zeigt.

4. Zusammenfassung

Die M.S. kommt häufiger bei Frauen als bei Männern vor. Der Unterschied ist nicht groß, aber bemerkenswert. Er kann bisher nicht erklärt werden.

ALTER BEI KRANKHEITSBEGINN

1. Definition des Krankheitsbeginns

Als Krankheitsbeginn definieren wir jenen Zeitpunkt, an dem anamnestisch manifeste neurologische Befunde zu erfassen waren und auf den Beginn einer M.S. hinweisen.

2. Meinungen verschiedener Autoren über die Krankheitsentwicklung

Das eigentliche Krankheitsgeschehen, der Kontakt mit dem verursachenden "Agens", kann durchaus früher als der definierte Krankheitsbeginn liegen.

Manche Autoren^{50,45,2,22} meinen, daß die M.S. in jedem Falle eine Krankheit sei, die im frühen Kindesalter ihren Beginn nähme und dann mehr oder weniger latent bleibe.

Abb und Schaltenbrand⁴⁵ weisen auf ein vor dem Ausbruch manifester neurologischer Symptome monate- oder jahrelanges Vorstadium ("pseudoneurasthenische und pseudorheumatische" Vorstadium) hin.

Kurtzke²¹ vermutet, daß der Krankheitsbeginn mit klinischen Symptomen etwa 20 Jahre nach einer latenten Phase oder Inkubationsperiode auftritt.

Bammer² macht auf die Zufallsbefunde der M.S. bei Autopsie aufmerksam, die immer wieder beschrieben werden und klinisch nicht bekannt geworden waren.

Schrader⁴⁸ weist auf die prämorbid familiär-hereditäre Belastung hin, wobei man die M.S. in keiner Weise zu einem Erb-leiden stempeln kann.

Nach der Feststellung eines höheren Risikos besonders für Verwandte ersten Grades M.S.-Kranker (es besteht noch kein Beweis für ein genetisches Modell) kommt Mc.Alpine³¹ zu der Auffassung,

daß aber die Umgebung und damit die Dauer des Kontaktes für die Ätiologie eine wichtigere Rolle spielt als jede genetische Empfänglichkeit.

3. Literatur

Das Gros der Erkrankung tritt im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auf, weshalb dieser Zeitabschnitt auch als "Prädilektionsalter" der M.S. bezeichnet wird⁴⁸. Nach Würthrich und Rosenthal⁵⁰ beginnt das Leiden in weniger als 10 % der Fälle vor dem 20. Lebensjahr. Auch eine M.S. im Kindesalter ist bekannt⁴⁸. Nach dem 40. Lebensjahr sinkt nach den Erfahrungen aller Autoren die Häufigkeit der Erkrankung kontinuierlich ab. Im 5. Lebensjahrzehnt erkranken nach Firnhaber¹⁰ 15 % des Krankengutes.¹⁾

Eine statistisch sichergestellte Verschiebung des Beginns der Erkrankung bei Personen mit Ausbruch nach dem 40. Lebensjahr konnte Jan Presthus⁴² im Laufe der Zeit feststellen. Während im ersten Jahrzehnt des Jahrhunderts nur 6,4 % der Patienten nach dem 40. Lebensjahr erkrankten, waren es in der Periode 1948 - 1951 20,2 %. Dies konnte aber nur für Männer bestätigt werden.

Auf ein im Durchschnitt früheres Erkrankungsalter der Frauen weisen Schrader⁴⁸, Müller³⁵, Poeck und Markus⁴¹, Leibowitz²⁴ und Firnhaber¹¹ hin.

Bemerkenswert erscheint noch das Ergebnis von Langner und Neumeyer⁶. Sie teilten ihr Krankengut nach Konstitutionstypen auf und fanden einen Krankheitsbeginn bei Pyknikern durchschnittlich im 38. Lebensjahr, bei den Leptosomen im 30. Lebensjahr. Sie vermuten die Ursache in einer größeren Widerstandsfähigkeit der Pykniker gegenüber dem Leiden.

1) Vgl. Seite 90 dieser Arbeit (Anhang).

4. Eigene Ergebnisse

Bei 175 Personen mit bekannter Krankheitsdauer konnte der Krankheitsbeginn ermittelt werden. Aus den Anamnesen war folgendes Verteilung des oben definierten Krankheitsbeginns zu ersehen.

Tab. 2: Alter zum Zeitpunkt bei Beginn der Erkrankung.

Erkrankungs- alter	Patientenzahl				
	♀	♂	ges.		
10 - 14	1		1	13	7,4
15 - 19	11	1	12		
20 - 24	15	11	26	75	13,0
25 - 29	24	25	49		
30 - 34	20	11	31	60	34,2
35 - 39	23	6	29		
40 - 44	9	5	14	27	15,4
45 - 49	8	4	12		
50 - 54		1	1		
	111	64	175		

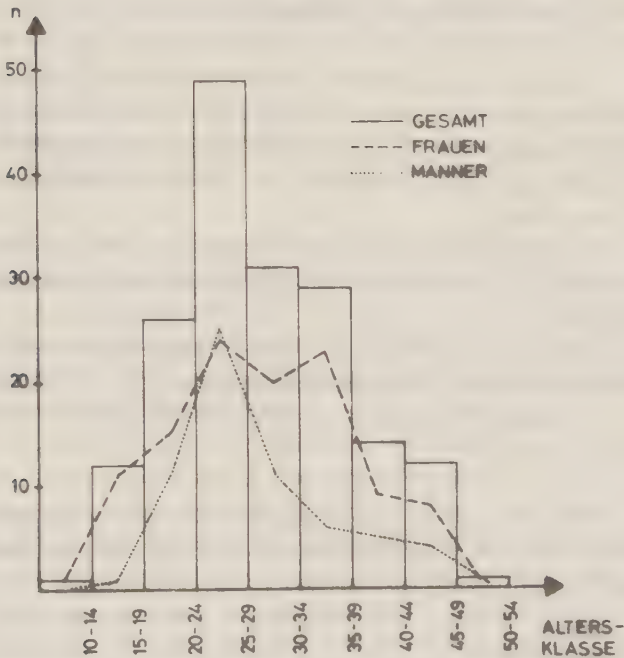
Das Erkrankungsalter erstreckt sich bei Frauen von 13 bis 49 Jahren, bei Männern von 18 bis 51 Jahren.

7,4 % der M.S.-Patienten erkrankten im Alter vor 20 Jahren. Dreiviertel des Krankengutes (77,2 %) zeigten ein Prädilektionsalter des Krankheitsbeginns zwischen 20 und 39 Jahren. Nach dem 40. Lebensjahr wiesen nur mehr 15,4 % die ersten Zeichen der Erkrankung auf.

Das durchschnittliche Krankheitsalter bei Krankheitsbeginn ergibt 31 Jahre.

Das Alter während des Krankheitsbeginns kann durch eine Gaussche Verteilung wiedergegeben werden. Das Histogramm erreicht das Maximum im Klassenintervall von 25 bis unter 30 Jahren.

Histogramm: Verteilung des Alters bei Krankheitsbeginn
in einer Klassenbreite von 5 Jahren.



Getrennt nach Geschlecht läßt sich eine Differenz von 0,3 Jahren errechnen, wobei die Männer mit 31,2 Jahren später erkranken als die Frauen (30,8 Jahre). Laut Hypothesenprüfung besteht mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % kein signifikanter Unterschied zwischen Männer und Frauen. Damit erstreckt

sich der Krankheitsbeginn beider Geschlechter mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % in einem Konfidenzintervall von 17,0 bis 44,8 Jahren.

Unsere Ergebnisse decken sich weitgehend mit Angaben, die wir in den verschiedenen Studien fanden. ¹⁾

Im Gegensatz zu anderen Studien gibt Müller³⁵ einen besonders hohen Prozentsatz an (20 %) mit einem Erkrankungsalter unter 20 Jahren. Auffällig erscheint auch der Prozentsatz bei der Altersklasse mit Beginn von 40 Jahren und mehr. Er beträgt 31 bzw. 29 %.

Firnhaber¹¹ errechnete ein Erkrankungsalter bei Frauen von 28,4 Jahren, das mit etwa fünf Jahren vor dem der Männer liegt (34 Jahre).

Nach Goldflam⁴⁸ ist das mittlere Erkrankungsalter für Frauen 29,9 Jahre, für Männer 33,3 Jahre.

Lhermitte²⁸ errechnete für Frauen 29,8 Jahre, für Männer 29,5 Jahre.

Alle Autoren stimmen überein, daß sich über die Hälfte aller Erkrankungen zwischen dem 20. und dem 39. Lebensjahr manifestieren.

5. Zusammenfassung

Zwischen 20 und 29 Jahren erkrankten 43 % der Patienten. In dem größeren Intervall von 20 bis 39 Jahren waren es 77,2 %.

¹⁾ Vgl. Seite 90 dieser Arbeit (Anhang).

KRANKHEITSDAUER

1. Definition

Als Krankheitsdauer definieren wir die Zeitspanne zwischen dem Alter bei Krankheitsbeginn und Alter zum Zeitpunkt des Absterbens.

2. Überlegungen über die unterschiedlichen Angaben der Krankheitsdauer in der Literatur

Schlägt man in der Literatur nach, so fällt die weite Streuung der bezeichneten Daten der Krankheitsdauer auf.¹⁾ Die Gründe mögen in der Verschiedenheit der Technik und Selektion sowie diagnostischer Kriterien liegen. Auffallend ist der Unterschied der Krankheitsdauer von 5 bis 10 Jahren zwischen retrospektiven und prospektiven Erhebungen.

So besteht die Gefahr einer retrospektiven Untersuchung darin, einen bedingt durch lückenhafte Anamnesen zu späten Krankheitsbeginn zu erfassen oder durch ein ausgewähltes Krankengut zu einer Verfälschung der Ergebnisse zu kommen. Dagegen weist Müller³⁶ auf die Möglichkeiten der Fehldiagnosen hin, die in einer prospektiven Arbeit in größerem Maße vorhanden sind. Auch sollte auf die Fortschritte der Behandlung von Begleitkrankheiten hingewiesen werden, die die Überlebenszeit verlängern könnten.

3. Literatur

3.1. Gefundene Angaben aus der Literatur können der Tabelle²⁾ entnommen werden.

1) Vgl. Seite 91 dieser Arbeit (Anhang).

2) Vgl. Seite 91 dieser Arbeit (Anhang).

3.2. Geschlechtsspezifischer Unterschied der Krankheitsdauer

Ipsen²⁷ errechnete eine mittlere Lebenserwartung von 17 Jahren. Die Männer besaßen eine um 2 Jahre höhere Überlebenszeit (17,5 Jahre) als Frauen (15,5 Jahre).

Sowohl Schaltenbrand⁴⁵ als auch Poeck und Markus⁴¹ fanden keinen Unterschied der Krankheitsdauer beider Geschlechter.

Müller³⁶ gibt für Männer eine Überlebenszeit von 12 Jahren seit Krankheitsbeginn an. Für Frauen errechnete er 14,2 Jahre. Auch Hyllested¹⁷ berichtet in seiner prospektiven Studie von einer höheren Krankheitszeit des weiblichen Geschlechtes. Der Durchschnitt seiner Patienten starb etwa 30 Jahre nach Beginn der Erkrankung.

Die Exploration der Überlebenskurve nach einer Erhebung von Kurtzke²² ergab ein bemerkenswertes Resultat. Nach einer Krankheitsdauer von 35 Jahren sind erst 50 % seiner Kranken verstorben. Es handelte sich nur um Männer. Von ihnen waren lediglich 6,2 % älter als 35 Jahre. Der mittlere Krankheitsbeginn lag bei 23,8 Jahre.

3.3. Beziehung zwischen Krankheitsbeginn und Krankheitsdauer

Leibowitz, Esther Kahana und Milton Alter²⁶ kamen nach verschiedenen Detailuntersuchungen zu dem allgemeinen Schluß, daß das Alter bei Beginn der Krankheit einen beachtlichen Faktor der Prognose spielt. Sie gehen von der Vorstellung aus, daß der Tod mit fortschreitendem Alter früher eintritt, da sich die Resistenz gegenüber der M.S. vermindere.

Auch Sällström⁴⁴ weist auf die Beziehung zwischen Erkrankungsalter und Dauer der Krankheit hin. Von den verstorbenen Patienten war die Überlebenszeit für die Gruppe mit frühem Krankheitsbeginn etwas länger als für jene mit Beginn im fortgeschrittenen Alter.

Nach Berechnung der Regressionsgeraden kommt Müller³⁵ zu dem Ergebnis, daß sich eine Abhängigkeit der Überlebensdauer vom Erkrankungsalter vermuten läßt, jedoch nur für das weibliche Geschlecht auf dem 1-Prozentriveau zu sichern war.

Nach der Studie von Poeck und Markus⁴¹ ergibt sich, daß die Lebenserwartung für alle Altersklassen bis zu einer Krankheitsdauer von 20 und 25 Jahren etwa gleich war. Für sie hat das Erkrankungsalter keinen faßbaren Einfluß auf die Überlebenszeit.

4. Eigene Ergebnisse

4.1. Durchschnittliche Überlebenszeit

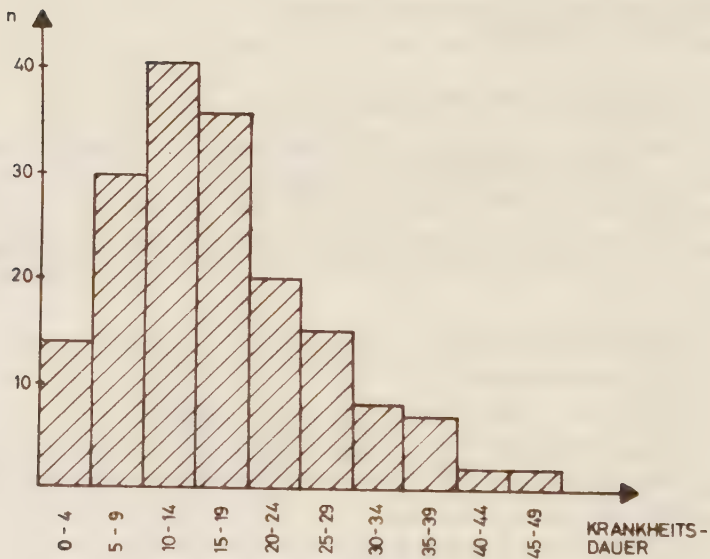
Die Krankengeschichten von 175 Frauen und Männern lieferten folgende Verteilung der Krankheitsdauer.

Tab. 3: Aufteilung des Patientengutes nach der Krankheitsdauer.

Krankheitsdauer Jahre	Patientenzahl		
	♂	♀	abs.
0 - 4	5	9	14
5 - 9	10	20	30
10 - 14	13	28	41
15 - 19	16	21	36
20 - 24	9	11	20
25 - 29	7	8	15
30 - 34	1	7	8
35 - 39	3	4	7
40 - 44	0	2	2
45 - 49	1	1	2

3 Patienten besaßen eine Krankheitsdauer von mehr als 40 Jahren. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 16,5 Jahre. Sie liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % in einem Interkonfidenzintervall von 10 bis 23 Jahren. Es erweitert sich bei einer Wahrscheinlichkeit von 90 % von 1 Jahr bis zu 32 Jahre.

Histogramm: Verteilung bis zum Stichjahr verstorbener M.S.-Patienten in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer



Frauen hatten eine um 0,7 Jahre kürzere Krankheitsdauer (16,3 Jahre) als Männer (17,0 Jahre). Nach Erhebung der Hypothesenprüfung muß die Differenz als nicht signifikant bewertet werden.

Unser Ergebnis bewegt sich in den Grenzen der Angaben retrospektiver Arbeiten. Es nähert sich der gefundenen Überlebenszeit von Ipsen²⁷, Poeck und Markus⁴¹ sowie Leibowitz²⁴ und Schrader⁴⁷.

4.2. Krankheitsdauer und Erkrankungsalter

Um eine Abhängigkeit der Krankheitsdauer vom Erkrankungsalter festzustellen, wurde unser Krankengut in Altersgruppen von jeweils 10 Jahren eingeteilt.

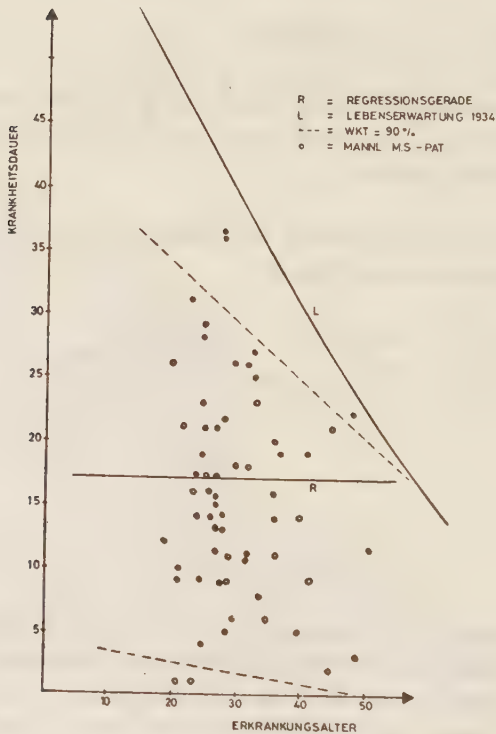
Tab. 4: Mittlere Krankheitsdauer bei Patientengruppen mit angegebenem Krankheitsbeginn.

Krankheitsbeginn im Alter von	Patienten- zahl	Mittlere Krankheitsdauer
15 - 24	39	17,4
25 - 34	70	17,3
35 - 44	43	13,2
>45	(13)	(14,8)
15 - 34	109	17,5
35 - 60	56	13,5

Die Differenz der Altersgruppen von 15 bis 24 und 25 bis 34 Jahren, ebenso von 35 bis 44 und 45 bis 60 Jahren ist nur gering. Der Unterschied der mittleren Überlebenszeit der Gruppen von 15 bis 34 Jahren und 35 bis 60 Jahren beträgt 4 Jahre.

Bei Erkrankung im höheren Alter wird die Überlebenszeit geringer. Mit höherem Alter sinkt auch die Lebenserwartung. Daher scheint eine Differenz von 4 Jahren kaum kausal mit dem Alter bei Krankheitsbeginn erklärbar zu sein.

Um diese Aussage zu festigen, wurde der Bravais-Pearsonsche Korrelationskoeffizient bestimmt und die Koeffizienten a und b der Regressionsgeraden ermittelt.¹⁾



1) Vgl. Seite 94 dieser Arbeit (Anhang).

Das Diagramm zeigt die Korrelation der Krankheitsdauer und des Erkrankungsalters der männlichen M.S.-Patienten. Lediglich für sie konnte eine Abhängigkeit gesichert werden. Auf die Ordinate ist das Alter bei Krankheitsbeginn, auf die Abszisse die Krankheitsdauer aufgetragen. Weiterhin ist die Kurve der mittleren Lebenserwartung aus dem Jahre 1934⁵¹ eingezeichnet. Das Jahr 1934 wurde deshalb gewählt, da in diesem Jahrzehnt der größte Anteil der Patienten erkrankte und keine besonderen Umweltfaktoren in das Kalkül miteinzubeziehen sind.

Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,091. Das sich daraus ergebende Bestimmtheitsmaß kann mit etwa 0,01 angegeben werden, d. h. daß 1 % des Krankengutes direkt korrelierbar ist.

Sämtliche Werte liegen unterhalb der eingezeichneten mittleren Lebenserwartung. Nur wenige Punkte berühren die Regressionsgerade.

Mit der Ausnahme, daß selbstverständlich im höheren Alter die Lebenserwartung geringer ist und deshalb auch die Krankheitsdauer kürzer wird, spielt das Alter bei Beginn der ersten Krankheitszeichen als Faktor für die Prognose der M.S. nur eine sehr geringe Rolle.

4.3. Lebensverkürzung durch M.S.

4.3.1. Betrachtung der verstorbenen M.S.-Kranken

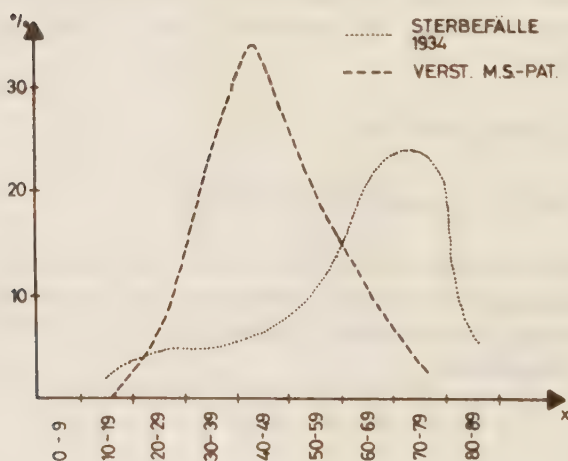
Um die Lebensverkürzung durch M.S. zu ermitteln, wird die Altersverteilung der verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt des Todes mit der Altersverteilung der Sterbefälle der Bevölkerung von 1934 verglichen.

Tab. 5: Absterbeordnung M.S.-Kranker im Vergleich mit den Zahlen der Bevölkerung von 1934.

Altersstufe	M.S.-Kranke	Bevölkerung (1934)
	%	%
10 - 19	0	2,1
20 - 29	6,3	3,85
30 - 39	19,9	4,05
40 - 49	37,5	5,8
50 - 59	20,4	10,05
60 - 69	11,9	21,85
70 - 79	4,0	24,8
80 - 89		7,4

Aus der Tabelle und nachfolgendem Diagramm ist zu entnehmen, daß die Lebensverkürzung 25 bis 30 Jahre beträgt.

Diagramm: Verteilung des Alters zum Zeitpunkt des Todes der M.S.-Patienten im Vergleich von Verstorbenen des Jahres 1934.



Müller³⁵ errechnete an Hand der Eidgenössischen Todesursachenstatistik eine Lebensverkürzung von 20 bis 25 Jahren.

4.3.2. Betrachtung der bis 1969 noch lebenden Patienten

Bisher wurde die mittlere Lebenserwartung der Patienten berechnet, die bis zum Stichjahr 1969 bereits verstorben waren. Die Berechnung der durchschnittlichen Krankheitsdauer und Lebensverkürzung durch M.S. kann aber erst dann den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen, wenn auch die noch lebenden Patienten berücksichtigt werden.

Ihre Zahl beträgt 55. Es sind 19 Männer und 36 Frauen. Das durchschnittliche Alter jener Patienten zum Zeitpunkt der Katamnese beträgt 55 Jahre mit einem Intervall von 37 bis 77 Jahren. Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn ist 26 Jahre mit einem Intervall von 14 bis 44 Jahren.

Die Differenz von fünf Jahren gegenüber der Vergleichsgruppe ist als signifikant zu beurteilen.

Das Interkonfidenzintervall der mittleren Krankheitsdauer (wkt = 90 %) reicht von 19 bis 39 Jahren. Das entspricht einer Mindestlebenserwartung von 29 Jahren.

4.3.3. Betrachtung der Verstorbenen und Lebenden

Wird die bisherige Krankheitsdauer der noch lebenden Patienten mitberücksichtigt und in die Gesamtheit, also Lebende und Verstorbene, miteinbezogen, so ergibt sich eine mittlere Lebenserwartung von 19,5 Jahren. Unter der Annahme, die Lebenden erreichen die mittlere Lebenserwartung der Durchschnittsbevölkerung, so ergibt sich eine Krankheitszeit für das gesamte Material von 24,2 Jahren.

Die dadurch bedingte mittlere Lebensverkürzung erhält einen Wert von ca. 20 Jahren.

Die Gegenüberstellung dieser Zahlen mit den Ergebnissen englischer, amerikanischer und skandinavischer Autoren ergibt eine Übereinstimmung in einer Krankheitsdauer von ca. 25 Jahren.¹⁾

4.4. Die Todesursache

Die Todesursache ist ein sehr vieldeutiger Begriff. Es handelt sich um ein Ineinandergreifen ursächlicher und fördernder Faktoren einer tödlichen Krankheitsentwicklung³⁸. Nur selten sind ihre Zusammenhänge leicht überschaubar und entsprechend die Todesursache einfach zu formulieren.

Dieses Problem wird bei Ausfüllung des Leichenschauscheinnes übergangen, indem

- a. nach dem zum Tode führenden Grundleiden,
- b. nach den diesem Leiden ursächlich vorausgehenden Krankheiten,
- c. nach sonstigen für den Tod bedeutsamen Umständen gefragt wird.

Das Grundleiden ist die M.S. Doch nur selten bedeutet sie die primäre Todesursache. Sie wird es sein, wenn unmittelbar lebenswichtige Zentren des Gehirns von den Entmarkungsherden betroffen werden. Kurtzke et al²¹ fanden unter 93 untersuchten Fällen nur einen.

Da es sich aber in der Regel um ein langwieriges Leiden handelt, wird man dem Komplex der Todesursache nur durch kombinatorische multifaktorielle Betrachtungsweise gerecht.

Vgl. Seite 91 dieser Arbeit (Anhang).

M.S.-Patienten werden aufgrund verminderter Abwehrbereitschaft und Anpassungsfähigkeit häufig von Sekundärkrankheiten erfaßt. Nach verschiedenen Statistiken^{21 7 27} steht an erster Stelle der für den Tod bedeutsamen Umstände die Insuffizienz des respiratorischen Systems in Form einer Pneumonie. Den zweiten Platz nehmen Entzündungen der unteren Harnwege ein. Folgen langer Bettlägrigkeit, wie Thrombosegefahren und Lungenembolien, rücken nach. Nach Birkmayer und Langner⁶ erlitten 27,2 % ihrer Patienten eine Dekubitalsepsis.

Nicht auf die M.S. zu beziehende Umstände der Todesursache sind nach Kurtzke²¹ mit einem Hundertsatz zwischen 5 und 10 anzugeben. Nach Percy et al⁴⁰ waren es 16 %. Unter ihnen waren auch Traumen, Alkoholismus, Scirrrose, Suicide und Ulcera aufgeführt.

Vergleichende Zahlen können aufgrund fehlender Angaben nicht gemacht werden.

Ein für die M.S. denkbarer, aber in der Literatur nicht nachweisbarer Faktor kann die Persönlichkeitsstruktur des Kranken spielen. Er darf als Teilursache des Todes nicht übersehen oder gar ignoriert werden. Fehlt der Lebenswille, was sich in Antriebschwäche, Kontaktarmut und depressiver Verstimmung widerspiegelt, ist eine "psychogene Todesursache" nicht auszuschließen (Jores³⁸).

Zusammenfassung

1. Die mittlere Überlebenszeit der verstorbenen Patienten beträgt 16,5 Jahre.

Sie stimmt überein mit den Angaben von Autoren retrospektiver Arbeiten, wie Poeck und Markus⁴¹ (15 Jahre), Ipsen²⁷ (17 Jahre), Schrader⁴⁷ (15-25 Jahre) und Leibowitz²⁶ (17 Jahre).

Nach Einbeziehung der noch lebenden Patienten ergibt sich eine mittlere Lebenserwartung von 19,5 Jahren. Sie nähert sich den Angaben prospektiver Arbeiten (Mc.Alpine³⁰, Poeck und Markus⁴¹, Leibowitz²⁴, Kurtzke²¹, Percy et al⁴⁰).

2. Übereinstimmend mit Schaltenbrand⁴⁵, Poeck und Markus⁴¹, Leibowitz²⁴ und Kurtzke²¹ besteht kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Krankheitsdauer.

Im Gegensatz dazu fanden Ipsen²⁷, Müller³⁶ und Hyllested¹⁷ eine höhere mittlere Krankheitszeit für Frauen.

3. Eine Abhängigkeit zwischen Krankheitsdauer und Erkrankungsalter konnte nur für das männliche Geschlecht nachgewiesen werden. Sie besteht auf einem Niveau von 1 %.

Nach Müller³⁵ läßt sich die Abhängigkeit der Überlebensdauer vom Erkrankungsalter nur für das weibliche Geschlecht auf dem 1%-Niveau sichern.

Nach Poeck und Markus⁴¹ hat das Erkrankungsalter keinen faßbaren Einfluß auf die Überlebenszeit.

4. Die Lebensverkürzung der verstorbenen Patienten beträgt gegenüber der normalen Bevölkerung 20 bis 25 Jahre. Unter Mitberücksichtigung der noch Lebenden beträgt sie 20 Jahre.

Sie stimmt mit der von Müller³⁵ errechneten Lebensverkürzung von 20 bis 25 Jahren überein.

5. An erster Stelle der für den Tod bedeutsamen Umstände stehen Pneumonien, dann Cystopyelitiden. Folgen langer Bettlägrigkeit, wie Dekubitalsepsis, Thrombose und Lungenembolien, folgen nach.

INITIALSYMPTOMATIK

1. Definitionen

1.1. Das spinale Syndrom

Die Kombination motorischer Störungen, Sensibilitätsstörungen, Blasen- und Mastdarmstörungen und ein bestimmtes Verteilungsmuster bestimmen das spinale Syndrom.

1.2. Das cerebrale Syndrom

Zu ihm gehören ataktische Zeichen, wie Störungen der Bewegungskoordination und des geordneten Zusammenwirkens von Muskelgruppen. Eine Unterteilung in Hinterstrangataxie, cerebellare oder cerebrale Ataxie aus der Anamnese war nicht möglich. Besaßen Kranke eine dysarthrische Sprache oder einen Intensionstremor, so rechneten wir sie ebenso zur Patientengruppe mit cerebralem Syndrom. Auch zählten wir Patienten, die Schwindel und Erbrechen als initiale Zeichen hatten, die auf Herde im vestibulären, pontinen oder bulbären Bereich hindeuten, zur aufgeführten Symptomengruppe.

1.3. Syndrom der Hirnnervenstörungen

Ihm gehören Zeichen von Läsionen sämtlicher Hirnnerven an mit Ausnahme des Nervus Opticus. Meist sind es Störungen der Innervation der Augenmuskulatur. Seltener ist der Nervus Facialis oder Trigeminus betroffen.

1.4. Neuritis Retrobulbaris

Am Entmarkungsprozeß der M.S. ist auch der Nervus oder Tractus Opticus beteiligt. Als klinisches Zeichen geben die Patienten Verschwommensehen an.

1.5. Polysymptomatisches Syndrom

Ihm gehören jene Patienten an, die Zeichen der beginnenden Erkrankung aufweisen, die mehreren der aufgeführten Syndrome zuzuordnen sind.

Als monosymptomatisch bezeichnen wir ein auf einen Herd einziges neurologisch beziehbares Symptom.

2. Methodik der Einteilung

Die M.S. ist gekennzeichnet durch Verschiedenheit, ja geradezu Launenhaftigkeit der Verteilung der Herde an Markscheidenschwund. Prädilektionsstellen der Lokalisation sind Sehnerven, Hirnstamm, Brücke mit Augenmuskelnkernen, Kleinhirn und Kleinhirnstiele, die Pyramidenbahn auf jedem Niveau und die Hinterstränge des Rückenmarkes. Mit Regelmäßigkeit sind die Herde eigentlich nur unter dem Ventrikelependym anzutreffen. Entsprechend ihrer Verteilung variiert auch die dadurch entstehende neurologische Symptomatik.

Erstsymptome erfassen sämtliche neurologische Befunde, wie sie nach Läsionen oder Ausfällen von Bahnen und Neuronen erhoben werden können. Um ihre prognostische Bedeutung darstellen zu können, ist es notwendig, sie in mehrere Gruppen einzuteilen.

Folgende Einteilung wurde vorgenommen:

- a. Patienten mit Überwiegend Zeichen eines spinalen Syndroms
- b. Patienten mit Überwiegend Zeichen eines cerebralen Syndroms
- c. Patienten mit Hirnnervenstörungen
- d. Patienten mit einer Neuritis Retrobulbaris
- e. Patienten mit polysymptomatischem Beginn

Es sollte hinzugefügt werden, daß manche Fälle in eine oder mehrere der anderen Gruppen übergehen und sich überschneiden. Dadurch kann es geschehen, daß beispielsweise Koordinationsstörungen von einer Lähmung überdeckt werden. Dadurch wird ein Patient, der der symptomreichen Gruppe angehören sollte, einer anderen zugeordnet.

Neben neurologischen Befunden findet man auch psychische Anomalien. Bisweilen können sie einer festen Erkrankung vorausgehen. Affektstörungen und eine dem körperlichen Zustand kontrastierende Euphorie sind am bekanntesten. Später findet man bei einem Großteil der Patienten im chronischen Stadium mäßigen geistigen und intellektuellen Abbau.

3. Literatur

3.1. Ursachen der Streuungen

Die Angaben über die Häufigkeit anfänglich auftretender Symptome sind in der Literatur sehr unterschiedlich. Die große Streubreite scheint schon aus der Schwierigkeit verständlich, bei dem komplexen Beschwerdebild das Initialsymptom anamnestisch klar zu erfragen.

Auch können aufgrund verschiedener Gruppeneinteilungen einzelner Autoren nur ungefähre Vergleiche mit anderen Untersuchungen vorgenommen werden.

Neben der Abhängigkeit von der Intensität der Exploration als auch dem subjektiven Urteil des Untersuchers spielt das Erinnerungsvermögen des Patienten eine große Rolle.

So werden manche Patienten erst bei einer Untersuchung auf ihre schon lang vorhandenen Störungen aufmerksam. Sie wurden verdrängt oder vergessen. Dies kann vor allem bei Sehstörungen der Fall sein.

3.2. Die Angaben der Frequenz mit polysymptomatischem Krankheitsbeginn streuen in der Literatur zwischen 15 und 50 % (13, 14, 15, 24, 41, 44, 45, 48, 27).

Fog¹³ errechnete einen geringen Unterschied beider Geschlechter, wobei Frauen einen etwas größeren Anteil aufweisen (15 % gegenüber 12 %).

Giovannucci¹⁵ fand unter seinem Krankengut mit einem Erkrankungsbeginn nach dem 40. Lebensjahr einen Hundertsatz von 27 %. Nach Angaben von Autoren^{24, 46, 41} scheint dieser Symptomenkomplex eine höhere Sterberate aufzuweisen.

3.3. 40 bis 60 % des Patientengutes erkranken mit vorwiegend spinalen Krankheitszeichen^{13, 7, 41, 43, 27}.

Poeck und Markus⁴¹ nahmen eine Unterteilung in spinal sensible und spinal motorische Störungen vor. Bei ersterer fanden sie nur einen geringen Anteil an Todesfällen bis zum 15. Krankheitsjahr. Die zweite Gruppe hatte eine höhere Sterberate.

Da bei Lähmungen hauptsächlich die unteren Extremitäten betroffen werden, fand Fog¹³ eine eigene Bezeichnung des Krankheitsbildes. Er spricht von "myelitis inferior" oder Lumbosakralmyeliosklerose und versteht darunter Paresen der unteren Extremitäten, die durchaus mit Parästhesien und Sphinkterstörungen vergesellschaftet sein können.

Auf eine Abhängigkeit vom Alter bei Beginn der Erkrankung mit spinalem Syndrom machen viele Autoren aufmerksam. Sie wird bei später Manifestation öfter gefunden^{6, 13, 15, 20, 24, 34, 48}.

Signifikante Ergebnisse liegen jedoch nicht vor.

3.4.

Die Häufigkeit des Beginns mit cerebralen Symptomen beträgt nach Literaturangaben zwischen 5 und 30 %^{13,24,41,43,44,27}. Durch den Ort der Lokalisation von Entmarkungsherden können rasch zum Tode führende Verläufe beobachtet werden, wofür die Nähe lebenswichtiger Zentren verantwortlich gemacht werden kann.

Im Gegensatz zu Giovannucci¹⁵ soll sie nach Müller³⁴ bei frühem Krankheitsbeginn häufiger auftreten.

3.5.

Der durchschnittliche Hundertsatz bei Erkrankungsbeginn mit Hirnnervenstörungen mag bei 15 % liegen^{6,21,44}.

Sie scheinen vor allem Patienten im jugendlichen Alter zu befallen.

3.6.

Eine Neuritis retrobulbaris ist keineswegs immer ein Symptom einer beginnenden M.S. In etwa 70 % sind die Ursachen in anderen Krankheitsbildern zu suchen⁴⁰.

Nach Müller³⁵ liegt der Anteil ihres initialen Auftretens zwischen 6 und 30 %.

Ihre größte Häufigkeit scheint sie bei frühem Krankheitsbeginn zu besitzen. Im späten Stadium tritt sie nur mehr sehr selten auf.

Nach Firnhaber¹² erlitten 12 von 221 Patienten eine Neuritis retrobulbaris nicht in den ersten, sondern in weiteren Schüben.

Bemerkenswert ist der oft lang dauernde Zeitraum zwischen dem Erscheinen einer retrobulbären Neuritis als erstem Schub der M.S. und weiteren Schüben. In 50 % der Fälle, wie von Beatrice Lynn von Belfast berichtet, zeigten sich die ersten Anzeichen einer M.S. nach einem Zeitraum zwischen 4 Monaten und 29 Jahren³⁰. Auch ist die Dauer der Krankheitsschübe im großen Durchschnitt doch wesentlich länger als vermutet wurde.

4. Eigene Untersuchungen

4.1. Verteilung der Gruppen in unserem Material

Die Tabelle 6 gibt eine Übersicht über gefundene Häufigkeiten initialer Syndrome.

Tab. 6: Häufigkeit bestimmter Symptomengruppen am Beginn der Erkrankung. Es wurde eine Ordnung nach Alter bei Beginn vorgenommen.

Initiales Syndrom	Alter bei Krankheitsbeginn				gesamt	%
	<30 n	>30 n	<30 %	>30 %		
spinel	55	74	41	52	129	47.0
cerebral	10	18	7.5	13	28	10.1
Hirnnerven- ausfälle	19	16	14	11.5	35	12.7
Neuritis retrobulbaris	18	4	13.5	2.8	22	8.0
polysympt.	32	29	24	20.7	61	22.2
	134	141			275	

Die Hundertsätze bewegen sich in den Grenzen der in der Literatur angegebenen Streubreiten.

4.2. Anfangssymptomatik und Alter bei Krankheitsbeginn

Wir ersehen aus Tab. 6: Die Gruppe mit spinalem Syndrom hat eine Zunahme von 41 auf 52 % im höheren Alter. Beinahe doppelt so häufig erscheinen cerebrale Krankheitszeichen bei Beginn im Alter nach 30 Jahren. Eine geringe Abnahme ist bei Hirnnervenstörungen und einem polysymptomatischen Krankheitsbild zu verzeichnen, während eine primäre Neuritis retrobulbaris nur mehr mit einem Sechstel bei spätem Krankheitsbeginn erscheint.

Eine genauere Aufschlüsselung mit Ergebnissen der Hypothesenprüfung zeigt Tabelle 7.

Tab. 7: Initiales Syndrom und sein errechneter mittlerer Krankheitsbeginn.

Initiales Syndrom	Mittlerer Krankheitsbeginn	Patientenzahl	Varianz σ
spinal	33.6	129	8.8
cerebral	34.0	28	7.7
Hirnnervenausfälle	28.5	35	9.6
Neuritis retrobulbaris	26.0	22	5.6
polysympt.	30.0	61	10.2

275

Entsprechend ergeben sich signifikante Unterschiede des Alters bei Auftreten der ersten Krankheitszeichen spinaler und cerebraler Syndrome im Vergleich zu der Gruppe der Hirnnervenerkrankungen, Sehnervenerkrankungsprozessen und polysymptomatischem Beginn.

Auch erwies sich die Differenz der Gruppen, die als Neuritis retrobulbaris und polysymptomatisch bezeichnet sind, als signifikant.

Das Erkrankungsalter von Patienten mit polysymptomatischem Beginn (30,0 Jahre) differiert mit 1.1/2 Jahren vor jenem übriger Patienten (31,4 Jahre).

Nach Leibowitz²⁷ ist das durchschnittliche Alter bei Beginn mit visuellen Symptomen 28,8 Jahre, speziell für Diplopia 28,7 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter bei initial motorischen Störungen ist 30,7 Jahre. Für sensorische und kombiniert motorisch-sensorische Symptome errechnete er 30,7 bzw. 34,8 Jahre, für cerebello-vestibuläre Symptome 32,6 Jahre.

Unsere Ergebnisse können durch Untersuchungen anderer Autoren bestätigt werden 6,7,12,13,20,24,34 .

4.3. Beziehung zwischen Anfangssymptomatik und Dauer der Erkrankung .

Tabelle 8 zeigt die Verteilung von Häufigkeiten der Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als 18 Jahren und 18 Jahren und mehr.

Tab. 8: Initiales Syndrom und sein häufiges Vorkommen bei unterschiedlicher Krankheitsdauer.

Initiales Syndrom	Krankheitsdauer			
	<18 n	>18 n	<18 %	>18 %
spinal	51	33	54,0	49,0
cerebral	12	3	12,5	4,5
Hirnnerven- störungen	11	9	11,5	13,0
Neuritis				
retrobulbaris	4	7	4,2	10,5
polysympt.	17	16	17,8	23,0

Die Aufzeichnung läßt ersehen: Cerebrale Krankheitszeichen nehmen bei längerer Krankheitsdauer um ein Drittel ihres Vorkommens ab. Dagegen erscheint die Neuritis retrobulbaris um das Doppelte häufiger.

Vergleicht man die mittlere Krankheitsdauer bezeichneter Patientengruppen und betrachtet ihre Unterschiede mit Hilfe der Hypothesenprüfung, ergeben sich folgende Resultate (Tab. 9):

Die Differenz der errechneten durchschnittlichen Krankheitsdauer ist signifikant, wenn die Zeichen der Erkrankung jener Gruppe mit cerebralem Syndrom zuzuordnen sind, gegenüber der

Überlebenszeit von M.S.-Patienten mit einer Neuritis retrobulbaris als beginnendes Symptom.

Kein Unterschied der Lebenserwartung besteht bei polysymptomatischem gegenüber monosymptomatischem Beginn. Eine Tendenz der Beurteilungsmöglichkeit läßt sich aber doch ersehen.

Tab. 9: Ergebnisse der Hypothesenprüfung bei Vergleich der mittleren Krankheitsdauer und initialem Syndrom.

Initiales Syndrom	Mittlere Krankheits- dauer	Patienten- zahl	Varianz σ^2
spinal	15,5	84	8,8
cerebral	14,0	15	6,4
Hirnnerven- ausfälle	17,8	20	8,8
Neuritis			
retrobulbaris	20,5	11	9,6
polysympt.	15,8	33	9,3

Die Diagnose "Lumbosakralmyelose" konnte in 11 Fällen gestellt werden. Der mittlere Krankheitsbeginn beträgt 31 Jahre. Die durchschnittliche Krankheitsdauer ist 12 Jahre. Weitergehende Aussagen können aufgrund des geringen Stichprobenumfanges nicht gemacht werden.

Mc.Alpine³⁰, Poeck und Markus⁴¹ sowie Abb und Schaltenbrand⁴⁵ weisen übereinstimmend auf die Bedeutung cerebellarer Symptome bei Beginn der Erkrankung hin, deren Patienten hohe Mortalitätsziffern aufweisen.

Patienten mit einer Neuritis retrobulbaris bei beginnender M.S. haben die längste Überlebenszeit (30 , 12 , 34 , 35).

Poeck und Markus⁴¹ konnten letztere Angaben nicht bestätigen. Von 13 Patienten mit Sehnervenentzündung besaßen 5 eine Krankheitsdauer von unter 15 Jahren.

4.4. Initialsymptomatik und Krankheitsverlauf

Die Frage eines Zusammenhanges anfänglicher Symptome und der weiteren Form des Krankheitsverlaufs haben wir in dem Kapitel "Verlaufsformen" abgehandelt.

4.5. Krankheitszeichen nach einer mittleren Krankheitsdauer von 7,5 Jahren

Ergebnis: 97 % des untersuchten Krankengutes wiesen neurologische Befunde verschiedener Gruppen der Einteilung auf. Drei Personen konnten weiterhin der spinalen Form zugerechnet werden. Ein Patient zeigte Zeichen eines überwiegend cerebralen Syndroms.

Um die initialen Symptome mit den späteren Krankheitszeichen vergleichen zu können, wurden die Befunde, die anfänglich ein polysymptomatisches Krankheitsbild ergaben, den übrigen Gruppen der Einteilung zugeordnet.

Aus Tabelle 10 läßt sich ersehen, daß nach entsprechender Aufteilung (Spalte B) die cerebrale Syndromengruppe in relativ größerem Ausmaß zunimmt. Entsprechend müssen ihre Krankheitszeichen häufiger unter der polysymptomatischen Gruppe anzutreffen sein als beispielsweise Hirnnervenstörungen oder insbesondere eine retrobulbäre Neuritis.

Tab. 10: A: Aufteilung der initialen Symptomatik.
 B: Initiale Symptomatik nach Aufteilung der Befunde des polysymptomatischen Krankheitsbildes auf die übrigen Gruppen.
 C: Verteilung nach durchschnittlich 7,5 Jahren Krankheitsdauer.

Initiales Syndrom	A %	B %	C %
spinal	47,0	54,0	60,0
cerebral	10,1	19,8	10,6
Hirnnerven- störungen	12,7	17,6	10,0
Neuritis retrobulbaris	8,0	8,6	6,3
polysympt.	22,2		(7,1 psych. Störungen 6,0 Entleerungsstörungen)

Die stufenweise Zuordnung der Syndrome auf die Patienten ergibt bei selektiver Betrachtung ihre prozentuale Verteilung. Damit besteht die Möglichkeit des Vergleiches der Rangordnung als auch der Verteilungshäufigkeit mit den initialen Gruppen.
 Ergebnis:

Die Rangordnung ist adäquat. Die Verteilung aber läßt ein Anwachsen des spinalen Syndroms um 6 % erkennen. Bemerkenswert dabei ist, daß sich die Paresen von initial 12,4 % auf 20 % erhöhten. In über der Hälfte der Fälle ist die untere Extremität betroffen (52 %). Nur bei 3 % war eine Schädigung der Arme zu beobachten. Lähmungen beider Extremitäten hatten 29 %. Bei noch fehlendem Teil war die Lokalisation der Lähmungen in den Anamnesen nicht beschrieben.

Krankheitszeichen des cerebralen Syndroms scheinen mehr initial vorhanden zu sein. Nach beschriebener Krankheitsdauer treten sie nur mehr zur Hälfte auf. Ebenso verhält es sich mit Hirnnervenstörungen. Eine Sehnervenentzündung ist um ein Viertel

ihres Anteils weniger oft vorhanden. Blaseninkontinenz und Stuhlentleerungsstörungen sowie psychische Anomalien sind hingegen Befunde, die sich mit fortschreitender Krankheitsdauer vermehrt manifestieren.

4.6. Ergebnisse der noch Lebenden und ihr Vergleich

Verteilung der initialen Syndrome

- Tab. 11: A: Aufteilung der initialen Symptomatik.
 B: Initiale Symptomatik nach Aufteilung der Befunde des polysymptomatischen Krankheitsbildes auf die übrigen Gruppen.
 C: Befunde nach durchschnittlich 3,5 Jahren Krankheitsdauer.
 (): Hundertsätze der Vergleichsgruppe der Verstorbenen.

Initiale Syndrome	A %	B %	C %
spinal	50,0 (47,0)	47,8 (54,0)	59,5 (60,0)
cerebral	7,8 (10,1)	14,5 (19,8)	11,9 (10,6)
Hirnnervensstörungen	11,6 (12,7)	17,4 (17,6)	11,4 (10,0)
Neuritis			
retrobulbaris	9,6 (8,0)	20,3 (8,6)	8,2 (6,3)
polysympt.	21,0 (22,2)		6,6 (7,1) psych.Störungen 2,4 (6,0) Entleerungsstörungen

Das Verhältnis von monosymptomatischem zu polysymptomatischem Krankheitsbeginn entspricht dem der Vergleichsgruppe (Verstorbene 22,2 % polysymptomatisch; Lebende 21,0 %).

Die Verteilung der beginnenden Syndrome läßt nur geringe Unterschiede erkennen. Die veränderten Zahlen der Hundertsätze

in Spalte B weisen darauf hin, daß hier, im Gegensatz zur Vergleichsgruppe der Verstorbenen, die symptomreiche Gruppe sich aus Befunden zusammensetzt, die den Gruppen der Hirnnervenstörungen und Neuritis retrobulbaris zuzuordnen sind.

Spalte C gibt die neurologischen Befunde wieder, die nach einer durchschnittlichen Krankheitszeit von 3,5 Jahren erhoben wurden (bei den Verstorbenen nach 7,5 Jahren). Der doch wesentliche Unterschied der Krankheitsdauer beider Vergleichsgruppen läßt aufgrund des Charakters der Erkrankung mit Schüben und Remissionen, Heftigkeit und Minderung der Symptome nur einen ungefähren Vergleich zu. Die spinale Symptomatik nimmt zu. Betrachtet man unter ihnen die motorischen Störungen (37 % des spinalen Syndroms), so ist es bemerkenswert, daß nicht Paresen der unteren Extremitäten (34 % der motorischen Ausfälle), sondern eine Kombination der Lähmungen von Armen und Beinen die größte Zahl einnimmt (47 %).

Nach einer Krankheitsdauer von durchschnittlich 29 Jahren geben die Patienten folgende Beschwerden an (Tabelle 12):

24 Patienten, 56 % der befragten M.S.-Kranken, kreuzten Lähmungserscheinungen an. Davon besaßen 67 % Paresen sowohl der Beine als auch der Arme. Sieben Patienten waren an den Beinen, einer an den Armen gelähmt. 56 % der noch lebenden M.S.-Kranken gaben Gefühlsstörungen an. Der gleiche Anteil hatte Entleerungsstörungen von Seiten der Blase und des Darmes. Sehstörungen waren bei einem Drittel der Patienten vorhanden. Sieben M.S.-Kranke hatten ihren Angaben entsprechend keine der aufgeführten Beschwerden.

Tab. 12: Verteilung der Beschwerden nach einer Krankheitsdauer von 29 Jahren (Auswertung nach einem Fragebogen von 1969, der an die Patienten verschickt wurde; 43 Patienten machten durch Ankreuzen aufgeführter Störungen ihre Beschwerden kenntlich).

	n	%
Sehstörungen	14	32,6
Lähmungserscheinungen	24	57,0
Arme	1	
Beine	7	
beides	16	
Gefühlsstörungen	24	57,0
Arme	2	
Beine	15	
beides	7	
Störungen der	24	57,0
Blase	4	
Stuhlentleerung	17	
beides	3	
Keine der aufgeführten Beschwerden	7	16,3

Zusammenfassung

1. 47 % zeigten ein initial spinales Syndrom.

Poeck und Markus⁴¹ geben 41 % an. Nach Leibowitz²⁷ sind es 59 %.

Nach Aufteilung der Polysymptomatik auf übrige Syndrome sind es 54 % mit Überwiegend spinalem Syndrom.

Wir stimmen Überein mit Fog¹³, der das Überwiegen der spinalen Symptomatik mit 50 % angibt, und Birkmayer und Langner⁶, deren Prozentsatz 50,5 % beträgt.

Nach Rafalowska⁴³ äußerten sich die ersten Krankheitszeichen des spinalen Syndroms mit 70,2 %.

2. Ein Überwiegend cerebrales Syndrom konnte bei 10,1 % der initialen Krankheitszeichen nachgewiesen werden.

Sällström⁴⁴ nähert sich unserem Ergebnis mit 12,9 %. Leibowitz²⁷ gibt eine Häufigkeit von 8 % der Patienten mit cerebello-vestibulären Symptomen an.

Nach Aufteilung der Polysymptomatik auf die übrigen Krankheitszeichen ist der Prozentsatz 19,6 %.

Wir stimmen Überein mit Rafalowska⁴³, die 20,2 % ihrer Fälle angibt.

Nach Sällström⁴⁴ sind es 16 % der Fälle.

3. Ein Beginn mit Hirnnervstörungen war bei 12,7 % vorhanden.

Poeck und Markus⁴¹ fanden eine Zahl von 18 % ihrer Patienten. Nach Umrechnung der Angaben Sällströms⁴⁴ stimmt er mit 11,9 % mit unserem Ergebnis überein.

Nach Aufteilung der Polysymptomatik ergibt sich eine Zahl von 17,6 %.

Sällström⁴⁴ errechnete 23 %.

4. In 8 % der Fälle war die N.R. alleiniges Initialsymptom.

Unser Ergebnis stimmt mit dem von Poeck und Markus⁴¹ überein (7 %) und befindet sich zwischen jenem von Fog¹³ (2,3 %) und Mc.Alpine³¹ (16 %) sowie Leibowitz²⁷ (14 %).

Rechnet man jene Patienten hinzu, bei denen die retrobulbäre Neuritis noch mit anderen Krankheitszeichen verbunden auftrat, sind es 8,6 %.

Im Gegensatz war sie bei Mc.Alpine³¹ in 25 % vorhanden. Leibowitz²⁷ errechnete 19 %.

5. Bei 22,2 % der Fälle begann das Krankheitsbild polysymptomatisch.

Wir stimmen überein mit den Angaben von Sällström⁴⁴ und Leibowitz²⁷, die eine Häufigkeit von 20 % angeben.

Einen geringeren Prozentsatz fand Fog¹³, der einen Unterschied beider Geschlechter berechnete, wobei Frauen einen Anteil von 15 % und die Männer von 12 % aufweisen.

Poeck und Markus⁴¹ geben einen Hundertsatz von 38 % an. Nach Abb und Schaltenbrand⁴⁵ beträgt er 40 %. Nach neuerer Literatur werden über 50 % angegeben (Frick und Angstwurm¹⁴).

6. Mit längerer Krankheitsdauer entwickelt sich bei fast allen Patienten ein polysymptomatisches Krankheitsbild.

7. An der Rangordnung definierter Syndrome ändert sich dabei nichts.

Der spinalen und cerebralen Krankheitsform kommt der größte Anteil zu. Unter der motorischen Komponente der Krankheitszeichen verdoppelt sich die Anzahl der Paresen von initial 12,4 % auf 20 %. In 52 % betreffen sie die unteren Extremitäten. Lähmungen beider Extremitäten konnten in 29 % beobachtet werden. 3 % betrafen Paresen der Arme.

Schrader⁴⁸ stellte Lähmungen der unteren Extremitäten in 54 % fest. 17 % betrafen die Arme.

Abb und Schaltenbrand⁴⁵ geben 31,9 % für Paresen an. In 59 % waren es die Beine und in 31 % Lähmungen der Arme und Beine.

8. Patienten mit höherem Erkrankungsalter hatten häufiger initiale Anzeichen eines spinalen oder cerebralen Syndroms. Wir fanden ein Verhältnis der Häufigkeiten von Hirnnervenstörungen und Neuritis retrobulbaris bei Krankheitsbeginn im Alter von unter 30 Jahren und 30 Jahren und mehr von 3,1 zu 1; für das spinale Syndrom von 0,7 zu 1.

Wir stimmen überein mit Birkmayer und Langner⁷, die entsprechend ein Verhältnis von 2,9 zu 1 und für Extremitätenparesen von 0,8 zu 1 fanden.

Kulenkampff²⁰ und Müller³⁴ machen darauf aufmerksam, daß spastisch motorische Syndrome vorwiegend dem höheren Lebensalter angehören.

Giovannucci¹⁵ macht auf cerebello-vestibuläre und motorische Symptome aufmerksam, die bei höherem Erkrankungsalter häufiger auftreten.

Im Gegensatz fand Müller³⁴ cerebellare Symptome häufiger bei jüngeren Patienten.

9. Patienten mit beginnenden spinalen oder cerebralen Krankheitszeichen scheinen eine Lebensverkürzung zu besitzen (Krankheitsdauer 15,5 bzw. 14,0 Jahre) gegenüber Patienten mit Retrobulbärneuritis oder Hirnnervenstörungen (Krankheitsdauer 20,5 bzw. 17,8 Jahre).

Aus Untersuchungen von Mc.Alpine³⁰ und Leibowitz²⁴ geht hervor, daß cerebrale und spinale Symptome eine höhere Todesrate aufweisen als jene Patienten mit anderen Initialsymptomen.

Im Gegensatz fanden Poeck und Markus⁴¹ eine kürzere Krankheitsdauer bei Beginn mit retrobulbärer Neuritis. Von 13 Patienten verstarben 5 Kranke bis zum 15. Krankheitsjahr. Bei Hirnnervenstörungen waren es von 21 Patienten nur 3.

10. Die noch lebenden Patienten zeigten einen geringeren Anteil an einem spinalen oder cerebralen Syndrom. Häufiger wurde eine Neuritis retrobulbaris beobachtet. Ihr Anteil ist 20,3 % der Patienten.

Mc.Alpine³¹ fand bei 36 % seiner Patienten, die er als benigne Gruppe bezeichnete, eine retrobulbäre Neuritis.

11. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf sind motorische Ausfälle öfter zu beobachten. Kombinierte Lähmungen der Arme und Beine werden häufiger beschrieben als Paresen der Beine.

12. Entleerungsstörungen von Seiten der Blase oder des Darmes sind häufiger Symptome fortgeschrittener Krankheit. 57 % der Lebenden kreuzten Blasen- und Stuhlentleerungsstörungen an.

Das Ergebnis korreliert mit Schrader⁴⁸, der in 57 % Blasen- und Darmentleerungsstörungen fand. Sie werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von 40 bis 75 % beschrieben.

KRANKHEITSVERLAUF

1. Definition verwendeter Begriffe

1.1. Schubförmiger Verlauf

Schub:

Relativ plötzliches Auftreten alter und/oder neuer Symptome mit deutlicher Remission in unterschiedlich langen Zeiträumen (bis zu Monaten), soweit es sich nicht lediglich um Symptomverschlimmerungen aufgrund äußerer Einflüsse handelt. Ein erneuter Schub setzt sich von einem alten ab, wenn das krankheitsfreie Intervall mindestens 4 Wochen beträgt. Einem neuen Schub muß eine Remission vorausgehen.

Remission:

Remission bedeutet Besserung der Funktionsstörung bis zur völligen Wiederkehr oder im günstigsten Falle völlige Symptommfreiheit. Die Besserung kann symptomatisch oder funktionell sein.

1.2. Progrediente Verlaufsform

Man unterscheidet zwei Weisen des Verlaufs:

1. von Anfang an progredient chronisch
 - a. gewöhnliche Progression der Erkrankung
 - b. die akut progrediente Form
2. Der remittierend progrediente Verlauf ist eine Form, die nach Schüben progredient wird.

2. Literatur

Die Angaben über die Häufigkeiten verschiedener Verlaufsformen schwanken in beachtlichen Grenzen. Der Grund mag in den uneinheitlichen Definitionen verwendeter Begriffe liegen.

Zusammenfassend läßt sich aber doch ersehen, daß ein schubweiser Verlauf prognostisch besser zu beurteilen ist als andere Formen. Fälle mit langdauernder Krankheitszeit werden unter ihrer Gruppe gefunden. Krankheitsfälle, die chronisch progredient oder remittierend-progredient verlaufen, scheinen höhere Mortalitätsziffern aufzuweisen und entsprechend eine geringere Lebenserwartung zu besitzen 34, 35, 6, 13, 15, 20.

3. Aufgliederung unseres Patientengutes nach den Verlaufsformen

Tabelle 13 zeigt die Häufigkeiten vorkommender Krankheitsverläufe.

Tab. 13: Krankheitsverläufe und die Häufigkeit ihres Auftretens.

Krankheitsverlauf	n	%	Anamnesedauer
remittierend	24	10	5,5
remittierend-progredient	98	40	10,5
nach 1 Schub	40	41	
nach 2 Schüben	23	24	
nach 3 Schüben	29	30	
>4 Schübe	6	6	
progredient	119	50	5,5

Die Zahl der schubförmigen Verläufe mag aufgrund der Anamnesezeit etwas geringer sein, da noch ein Teil in eine progrediente Form übergehen wird.

Die Häufigkeit des progredienten Verlaufes gleicht den Ergebnissen von Carter⁹ (42 %), Mutlu³³ (56,8 %) und Kulenkampf²⁰ (54 %). Leibowitz²⁷ gibt 37 % an.

4. Beziehung zwischen Erkrankungsalter und Krankheitsverlauf

In der Tabelle 14 sind die Ergebnisse der Untersuchung aufgezeichnet.

Tab. 14: Korrelation zwischen Alter bei Krankheitsbeginn und Krankheitsverlauf.

Krankheitsverlauf	Erkrankungs- alter	n	$\bar{x}$
remittierend	29,0	24	7,35
remittierend- progredient	28,0	96	8,26
nach 1 Schub	30,5	40	8,7
<3 Schübe	28,5	63	8,4
>2 Schübe	27,0	56	7,2
progredient	32,5	116	8,70

Die chronisch progrediente Verlaufsform nimmt das höhere Alter bei Auftreten der ersten Symptome ein. Die Altersdifferenz zur remittierend progredienten Verlaufsform beträgt 4,5 Jahre. Nach Erstellung der Hypothesenprüfung muß ihr Wert als signifikant betrachtet werden.

Bei Erkrankung von Patienten mit remittierendem Verlauf vor dem 30. Lebensjahr ist ihr Anteil 63 %, ¹⁾ entsprechend bei den Kranken mit erst schubförmiger und später progredienter Form 57 %, bei chronisch progredienter Verlaufsform 42 %.

Weiterhin kann bei den Kranken mit remittierend progredientem Verlauf eine Abhängigkeit der Zahl der Schübe bis zum Ein-

1) Vgl. Seite 89 dieser Arbeit (Anhang).

tritt in das chronisch fortschreitende Stadium vom Alter bei Erkrankung nachgewiesen werden. Ein signifikanter Unterschied des Erkrankungsalters von 3,5 Jahren besteht zwischen jener Form des Verlaufs mit Eintritt in das chronisch progrediente Stadium nach dem ersten Schub und der Krankheitsgruppe, die zwei und mehr Schübe hatte.

Erstmals machte 1930 Brain auf die Häufung chronisch progredienter Formen bei spätem Ausbruch aufmerksam. Auch nach Statistiken von Müller³⁴, Müller³⁵, Kulenkampff²⁰, Giovannucci¹⁵, Leibowitz²⁷, Fog¹³ sowie Birkmayer und Langner⁷ geht hervor, daß primär chronisch progrediente Formen bei Erkrankung jenseits des dritten Lebensjahrzehntes häufiger sind als bei Beginn im jugendlichen Alter.

Nach Leibowitz²⁷ haben 17 % der Patienten mit Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr einen chronisch progredienten Verlauf. Bei spätem Erkrankungsalter (40 Jahre und mehr) sind es 57 %. Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten mit remittierendem Verlauf ist 29,4 Jahre, jenes mit progredientem Verlauf 37,4 Jahre.

Lhermitte²⁸ berichtet über ein mittleres Erkrankungsalter von 28,9 Jahren für Patienten mit remittierender Form. Das durchschnittliche Alter bei Manifestation der progredienten Phase ist 34,8 Jahre.

Beringer⁵ und Alexander¹ fanden diese Abhängigkeit nicht.

Eine Interpedation dieses Sachverhaltes wurde von Birkmayer und Langner⁷ sowie von Müller³⁵ versucht, die eine Erklärung nicht in einem häufigeren Vorkommen von Markscheidendefekten versuchten, sondern die größere Empfindlichkeit von Leitungsbahnen dafür verantwortlich machten. Da der jugendliche Organismus über mehr Abwehrkräfte verfügt, ist für ihn der Wechsel von Attacke und Remission, also Angriff und Überwindung, charakteristischer.

5. Beziehung zwischen Krankheitsdauer und Verlaufsform

Der chronisch progrediente Verlauf einer M.S. wird allgemein als eine Krankheitsform beschrieben mit hoher Mortalitätsziffer und entsprechend geringer Lebenserwartung 30,6,35.

Im Falle eines schubförmigen Verlaufes wird eine längere Krankheitsdauer erwartet 28,30.

In Tabelle 15 ist die Beziehung von Verlaufsform und der mittleren Krankheitsdauer aufgezeichnet.

Tab. 15: Korrelation von Krankheitsverlauf und mittlerer Krankheitsdauer.

Krankheitsverlauf	Krankheitsdauer	n	d
remittierend	19,6	11	10,7
remittierend-progredient	17,0	58	9,2
nach 1 Schub	13,0	25	9,9
<3 Schübe	15,0	40	9,3
>2 Schübe	20,0	33	9,5
>3 Schübe	21,0	18	9,6
progredient	14,5	78	8,4

Die Krankheitsdauer der Patienten mit chronisch progredientem Verlauf unterscheidet sich von jener mit schubförmigem Charakter um fünf Jahre. Die erst remittierend, dann progrediente Verlaufsform besitzt eine Überlebenszeit, die etwa der mittleren Krankheitsdauer des gesamten Materials entspricht (17,0 Jahre).

Eine Signifikanz der Differenz konnte bei gegebener Definition nicht erbracht werden.

Wird das Signifikanzniveau von bisher 95 % auf 90 % erniedrigt, so kann der Unterschied der Dauer eines remittierend progredienten Verlaufes zur chronisch progredienten Form als bedeutungsvoll gewertet werden.

Weiterhin ist zu erkennen, daß mit höherer Anzahl an Schüben die Überlebensdauer der Erkrankung steigt.

Signifikante Unterschiede der Krankheitszeit ergeben sich bei den Patienten, die nach einem Schub oder zwei Schüben in das chronisch progrediente Stadium eingetreten sind, verglichen mit jener Gruppe von drei und mehr Schüben.

Poeck und Markus⁴¹ fanden in ihrem Krankengut eine Lebenserwartung von 15 Jahren für Kranke mit primär progredienter Verlaufsform gegenüber einer Überlebenszeit von 20 Jahren für die restlichen Patienten.

6. Beziehung zwischen Initialsymptomatik und Verlaufsform

In Tabelle 16 sind die Anteile von Gruppen initialer Krankheitszeichen in Abhängigkeit von der Verlaufsform aufgezeichnet.

Tab. 16: Korrelation von initialem Syndrom und Verlaufsform.

Krankheitsverlauf	spinal %	Initiale Syndrome			polysym %
		cerebral %	Hirnnerven- störungen %	Neuritis retrob. %	
remittierend	6,4	4,6	21,0	35,0	4,0
remittierend- progredient	29,4	13,6	60,5	55,0	42,8
chronisch progredient	64,2	81,8	18,5	10,0	53,2

Auffallend sind die stark voneinander abweichenden Zusammensetzungen bei den alternativ bestehenden Syndromen.

Die chronisch progrediente Verlaufsform beginnt häufiger mit Symptomen, die der spinalen Gruppe zuzuordnen sind. Ebenso verhält es sich mit cerebralen Krankheitszeichen.

Der remittierende oder remittierend progrediente Verlauf enthält häufiger Hirnnervenstörungen und Sehnervenentzündungen.

Beginnt die Erkrankung polysymptomatisch, so ist die Wahrscheinlichkeit eines schubförmigen Verlaufes nur in geringem Maße vorhanden.

Nach Birkmayer und Langner⁶ geht bei primärem Befall der Hirnnerven der weitere Verlauf häufiger mit Schüben und Remissionen einher. Primärer Befall der Extremitäten spricht für einen chronisch progredienten Verlauf.

Auch weisen R. Müller³⁴ und Mc.Alpine³⁰ auf die größere Tendenz zur Rückbildung hin bei isolierten Hirnnervenpareesen und Retrobulbärneuritiden als bei motorischen oder gemischten Bildern.

Eine stärkere Progredienz besitzen nach Abb und Schaltenbrand⁴⁵ cerebellare Krankheitszeichen, während Retrobulbärneuritiden häufiger remittierend verlaufen.

7. Korrelation der mittleren Krankheitsdauer mit der Zeit des Intervalls zwischen erstem und zweitem Schub

Tabelle 17 bringt diese Beziehung zum Ausdruck.

Tab. 17: Zeit der Schubfreiheit und mittlere Krankheitsdauer

a

Jahre Intervall	Krankheitsdauer $\bar{x}_1$	Wkt = 50 %	Intervalldauer $\bar{x}_2$	n
<2	13,0	6,3 - 19,7	0,8	33
2 - <5	15,1	9,7 - 20,5	2,8	19
5 - <10	22,0	17,0 - 27,0	6,2	11
>10	25,4		12,7	12

b

Jahre Intervall	n	Krankheits- dauer $\bar{x}_1$	n	Erkrankungs- alter $\bar{x}_2$
<5	52	13,8	72	28,7
>5	23	22,0	38	25,4

Mit höherer Intervalldauer zwischen erstem und zweitem Schub steigt auch die Überlebenszeit. Die Differenz der mittleren Krankheitsdauer einer Patientengruppe mit einem Intervall von unter zwei Jahren, verglichen mit einer Anzahl von Kranken mit einer Dauer zwischen zwei Schüben von 10 Jahren und mehr, beträgt 12,4 Jahre.

Tabelle 18 zeigt die Beziehung zwischen mittlerer Intervalldauer und durchschnittlichem Krankheitsbeginn.

Tab. 18: Korrelation von Dauer des Intervalls zwischen erstem Schub und zweitem Schub mit dem Alter bei Krankheitsbeginn.

Jahre Intervall	Krankheitsbeginn $\bar{x}_1$	Intervalldauer $\bar{x}_2$	n
>2	29,0	0,8	44
2 - <5	28,5	2,8	28
5 - <10	27,0	6,2	22
>10	24,0	12,7	16

Wie die Krankheitsdauer mit länger werdender Remission nach dem ersten Schub ansteigt, scheint das Alter bei Beginn der Erkrankung zu sinken.

Das zusammenfassende Ergebnis bezieht sich auf Tabelle 17b. Es wird die Abhängigkeit der Krankheitsdauer als auch des Alters bei Auftreten der ersten Symptome von der Zeit der Intervalldauer mit unter fünf Jahren und fünf Jahren und mehr beschrieben.

Die Differenzen erweisen sich als signifikant. So läßt sich ein Unterschied der Lebenserwartung von 8,2 Jahren bzw. eine Differenz des Erkrankungsalters von 3,3 Jahren errechnen.

Tabelle 19 soll einen Aufschluß darüber geben, inwieweit die prognostische Bedeutung von Initialsymptomen hierbei mit zu berücksichtigen ist.

Tab. 19: Korrelation von initialen Syndromen und Intervalldauer zwischen erstem und zweitem Schub.

Initiale Syndrome	Intervalldauer			
	<5		>5	
	n	%	n	%
spinal	34	47	10	26
Hirnnerven- störungen	16	22	10	26
Neuritis retrobulbaris	11	15	8	21
cerebral	(1)	(1)	(1)	(3)
<u>polysympt.</u>	11	15	9	24

Es lassen sich Unterschiede der Vergleiche ersehen. Treten bei Beginn der Erkrankung spinale Krankheitszeichen auf, so läßt sich eine kürzere Schubfreiheit erwarten als bei Störungen von

Seiten der Hirnnerven oder einer initialen Neuritis retrobulbaris. Erwähnenswert ist auch, daß bei polysymptomatischem Krankheitsbeginn der Anteil in der Gruppe mit längerer Dauer zwischen zwei Schüben größer ist.

Nach Berechnungen von R. Müller³⁴ hatten 84 % der älteren Patienten (25 Jahre und älter) und 72 % der jüngeren Kranken einen zweiten Schub innerhalb der ersten fünf Jahre. Ebenso war der Hundertsatz eines dritten Schubes bei den Älteren höher. Der Prozentsatz eines vierten und fünften Schubes war dagegen bei jenen, die früher erkrankten, niedriger, was durch die höhere Mortalitätsrate bei älterem Krankheitsbeginn erklärt werden kann.

H. R. Müller³⁵ vertritt die Auffassung, daß je rascher nach einer ersten Remission ein zweiter bzw. dritter Schub eintritt, auch die Prognose weiterer Schubfreiheit desto ungünstiger wird.

Poesck und Markus⁴¹ fanden keine Unterschiede der Verteilung eines kurzen oder langen zeitlichen Abstandes zwischen erstem und zweitem Schub. Nach ihnen lassen lange Intervalle also nicht auf eine längere Überlebenszeit schließen, wie auch kurze Intervalle nicht notwendigerweise einen ungünstigen Verlauf einleiten müssen.

8. Schubrate

Die Schubrate wird berechnet durch Division der Anzahl von Schüben durch die Jahre der zu betrachtenden Krankheitsdauer von Patienten.

Lhermitte²⁸ macht auf eine statistische Fehlermöglichkeit aufmerksam, die in der Miteinbeziehung des Krankheitsbeginns als ersten Schub besteht. Dedurch kann die oft erscheinende hohe

Schubrate während der ersten Jahre der Erkrankung erklärt werden. Unter Berücksichtigung dieser Fehlermöglichkeit ergibt sich eine Schubrate, die keinen Unterschied mehr zu jener nach langer Krankheitsdauer zeigt.

Nach Berechnungen von Lhermitte²⁸ ist die Schubrate bei Patienten mit schubförmigem Verlauf (retroperspektiv) nach einer Krankheitsdauer von 6 bis 10 Jahren 0,23. Nach 11 bis 15 Jahren beträgt sie 0,31.

Unsere Berechnungen ergeben nach einer mittleren Zeit der Beobachtung von 7,2 Jahren eine Häufigkeit der abgelaufenen Schübe pro Person pro Jahr von 0,28.

Mc.Alpine³¹ gibt eine Schubrate von 0,26 nach einer Krankheitsdauer von 5 bis 10 Jahren an. Nach 10 bis 15 Jahren ist sie 0,31.

9. Untersuchungsergebnisse der Lebenden und ihr Vergleich mit den Verstorbenen .

Nach einer Beobachtungsperiode von 3,7 Jahren befanden sich 48 % der noch lebenden Patienten in einem remittierenden Krankheitsverlauf (Tab. 20). 38 % waren nach schubförmigem Beginn bereits in ein progredientes Stadium eingetreten. 14 % wiesen einen chronisch progredienten Verlauf auf.

Bei 21 % der remittierend progredienten Fälle mußte nach dem ersten Schub der weitere Verlauf als progredient beurteilt werden, bei 26 % nach zwei Schüben, und bei 53 % waren es drei und mehr (Tab. 20).

Auffallend im Vergleich zu den Verstorbenen ist der hohe Anteil an Kranken mit beginnendem schubförmigen Verlauf, während die primär progrediente Form nur 14 Prozent beträgt.

Weiterhin ist zu ersehen, daß die Gruppen der noch Lebenden eine größere Anzahl an Schüben bis zum progredienten Verlauf haben.

Während bei den Patienten mit primär chronisch progredientem Verlauf die ersten Krankheitszeichen mit durchschnittlich 32,8 Jahren begannen (Tab. 21), war das Erstauftreten von Symptomen bei den Kranken mit bisher noch remittierendem Verlauf oder remittierend progredienter Form im Alter von 26,7 Jahren bzw. 26,6 Jahren.

Wie auch bei den Verstorbenen zeigt sich die chronisch progrediente Verlaufsform im höheren Erkrankungsalter.

Die Dauer des Intervalls zwischen erstem und zweitem Schub konnte bei 30 Patienten ermittelt werden. Hierbei besitzen nur drei Kranke eine Zeitspanne, die bei fünf Jahren oder mehr lag.

Tab. 20: Krankheitsverläufe und die Häufigkeit ihres Auftretens.

Krankheitsverlauf	Lebende		Verstorbene	
	n	%	n	%
remittierend	24	48	24	10
remittierend-progredient	19	38	98	40
nach 1 Schub	4	21	41	41
2 Schübe	5	36	23	24
> 2 Schübe	10	53	35	28
progredient	8	14	119	50

Tab 21: Vergleich des Erkrankungsalters in Abhängigkeit
von der Verlaufsform.

Krankheitsverlauf	Erkrankungsalter	
	Lebende	Verstorbene
remittierend	26,7	29,0
remittierend- proгредиant	26,6	28,0
proгредиant	32,8	32,5

Zusammenfassung

1. 50 % der Patienten zeigten einen chronisch progredienten Verlauf. Bei 40 % war er remittierend progredient. Ein schubförmiger Verlauf konnte bei 10 % nachgewiesen werden.

Leibowitz²⁷ gibt 37 % seines Krankengutes an mit chronisch progredientem Verlauf. Nach Rafalowska⁴³ sind es 41,7 %.

Unser Ergebnis gleicht den Angaben von Carter⁹ (47 %), Kulenkampff²⁰ (54 %) und Mutlu³³ (55,8 %).

Mc.Alpine³¹ gibt 40 % seiner Fälle an mit remittierendem Verlauf. 10 % zeigten ein von Anfang an progredientes Krankheitsbild. Bei 50 % war der Krankheitsverlauf von Anfang an remittierend progredient.

2. 41 % der Fälle mit zunächst schubförmigem Verlauf mußten nach dem ersten Schub in die chronisch progrediente Form eingeordnet werden, nach dem zweiten Schub 24 %, nach drei Schüben 30 %. Mehr als vier Schübe konnten nur mehr bei 6 % der Fälle nachgewiesen werden.

Übereinstimmend mit Alexander et al¹ wird die Krankheit nach den ersten beiden Schüben am häufigsten progredient.

3. Ein chronisch progredienter Verlauf erscheint öfter im höheren Alter (Mittel: 32,5 Jahre). Einen Beginn mit Schüben bevorzugt das jugendliche Alter (Mittel: 29,0 Jahre). Der Unterschied des Manifestationsalters beider Formen beträgt 3,5 Jahre.

Leibowitz²⁸ errechnete für die chronisch progrediente Form ein mittleres Erkrankungsalter von 37,4 Jahren, für den schubweisen Verlauf 29,4 Jahre. Die Differenz ist 8 Jahre.

Entsprechende Ergebnisse nach Fog¹³ sind 36,3 Jahre und 28,5 Jahre. Der Unterschied ist 7,8 Jahre.

Kulenkampff²⁰ gibt 38,6 Jahre bzw. 33,2 Jahre an mit einer Differenz von 5,5 Jahren.

60 % der Patienten hatten vor dem 30. Lebensjahr einen schubförmigen Verlauf. Für die progrediente Form ist die Zahl 42 %.

Nach Fog¹³ zeigten 91 % der Fälle mit remittierendem Verlauf ein Manifestationsalter unter 30 Jahren.

Birkmayer und Langner⁷ errechneten bei 58 % einen schubförmigen Verlauf vor dem 35. Lebensjahr. Chronisch progredient zeigten sich 32 %.

Giovannucci¹⁵ fand bei Patienten mit Krankheitsbeginn jenseits des 40. Lebensjahres (37 Fälle) bei 26 Patienten (81 %) einen Beginn mit chronisch progredientem Verlauf.

4. Je höher das Alter von Patienten bei Beginn der Erkrankung, um so geringer wird die Zahl der Schübe bis zum chronisch fortschreitendem Stadium.

Brown und Putman (Leibowitz)²⁷ beschrieben, daß bei frühem Krankheitsbeginn initiale Symptome öfter zur Remission neigen als bei spätem Krankheitsbeginn.

5. Bei Patienten mit chronisch progredientem Verlauf ist die Überlebenszeit kürzer als bei den übrigen Kranken. Sie beträgt im Mittel 14,5 Jahre; für übrige Patienten 17,4 Jahre.

Entsprechende Zahlen sind nach Poeck und Markus⁴¹ 15 Jahre und 20 Jahre.

6. Mit der Häufigkeit der Schübe bis zur Progredienz der Erkrankung wächst auch die Lebenserwartung.
7. Bei den Kranken mit chronisch progredienter Verlaufsform beginnt die Krankheit häufiger mit Symptomen eines spinalen Syndroms. Bei schubförmigem Beginn sind öfter Hirnnerven-entzündungen und eine Neuritis retrobulbaris zu beobachten.

Birkmayer und Langner⁷ errechneten die Häufigkeit einer retrobulbären Neuritis oder Hirnnervenstörungen als erstes Symptom bei einem chronisch progredienten Verlauf mit 11,6 %, bei schubweisem Verlauf mit 30,5 %.

Unsere Ergebnisse stimmen überein mit 14,2 % und 28 %.

8. Je länger der Zeitabschnitt zwischen erstem Schub der Erkrankung und dem Auftreten neuer Krankheitszeichen ist, um so höher scheint die Überlebenszeit zu sein. Auch weisen Patienten mit spätem Krankheitsbeginn eine kürzere Intervalldauer zwischen erstem und zweitem Schub auf als bei jugendlichem Krankheitsbeginn. Sie sind initial häufiger mit spinalen Krankheitszeichen vergesellschaftet als mit anderen Symptomen.

Wir stimmen überein mit R. Müller³⁴, der bei älteren Patienten häufiger Schübe innerhalb der ersten fünf Jahre fand, und H. R. Müller³⁵, der die größere Häufigkeit hintereinanderfolgender Schübe mit einer ungünstigen Prognose verbindet.

Im Gegensatz finden Poeck und Markus⁴¹ keine prognostisch verwertbaren Daten der Intervalldauer.

9. Die mittlere Schubrate nach einer Krankheitsdauer von durchschnittlich 7,2 Jahren ist 0,28.

Lhermitte²⁸ errechnete für eine Krankheitsdauer zwischen 5 und 10 Jahren eine Schubrate von 0,23.

Mc.Alpine³¹ gibt für jenen Zeitabschnitt 0,26 an.

10. Bei Vergleich mit den noch Lebenden konnten Ergebnisse, die bei den verstorbenen Kranken gefunden wurden, bestätigt werden.

GRAVIDITÄT UND MULTIPLE SKLEROSE

1. Weitere zu diskutierende Einflüsse

Bei verschiedenen Krankheiten können Einflüsse mannigfaltiger Faktoren geltend gemacht werden. So stellt auch die Epidemiologie bei der M.S. einen Schwerpunkt der Forschungsrichtung dar. Ihr Ziel ist es, Vergleiche anzuführen, wobei Faktoren wie Bevorzugung bestimmter Gruppen und Berufszweige, klimatische Verhältnisse und Einflüsse der Höhenlage, Ernährungsgewohnheiten und sozialer Status berücksichtigt werden. Viele Arbeiten^{11,35,39} weisen variierende Ergebnisse auf. In bezug auf Berufsgruppen und sozialen Status ist man der Meinung, daß, berücksichtigt man die Verhältnisse der Verteilung des Krankengutes, der M.S. keine Besonderheiten der Bevorzugung nachgewiesen werden können.

Als Faktor, der auch unser Krankengut betrifft, wären Kriegseinflüsse zu nennen. Firnhaber¹¹ fand aber aufgrund von Befragungen und eingehender Untersuchungen bei Patienten, die bei Beginn der Erkrankung Kriegseinflüssen ausgesetzt waren, bei der Mehrzahl keine belastenden Faktoren, die die Krankheit in Gang gesetzt oder zumindest ungünstig beeinflußt zu haben scheinen.

Auch müssen Faktoren, wie Traumen und andere vorhergehende Krankheiten (Neoplasmen, Schilddrüsenerkrankungen, Lungenentzündungen und Allergien), als auslösende Faktoren als nicht bedeutend gewertet werden.³⁹

2. Literatur: Gravidität und M.S.

Sollte eine Schwangerschaft als belastendes Moment den Beginn der M.S. hervorrufen, so müßte ihr Auftreten zu Beginn der Erkrankung im Vergleich mit einer Kontrollgruppe bzw. der gesunden weiblichen Bevölkerung (der Erkrankungszeitpunkt der meisten Patientinnen liegt im gebärfähigen Alter) signifikant erhöht sein.

Dies konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Weder die Anzahl an Graviditäten, Entbindungen und Aborten wichen in ausreichendem Maße von zu vergleichenden Zahlen ab.^{11,25}

Es wurde aber auch beobachtet, daß bei einem hohen Prozentsatz an Patientinnen ein Jahr vorher eine Gravidität vorhanden war,²⁵ so daß ein beschleunigender Einfluß vermutet werden kann. Auch wird auf Beobachtungen hingewiesen, die ein häufigeres Auftreten von Schüben nach einer Geburt und Verschlimmerungen bei chronisch fortschreitender Verlaufsform feststellten (9 , 32 , 46). Schapira⁴⁶ und Bronisch⁸ fanden eine höhere Exacerbationsrate bei M.S.-Frauen, die eine Schwangerschaft durchgemacht hatten, im Vergleich zu jenen, die nicht gravide waren, wobei das Risiko aber als gering eingeschätzt wird.

Unterschiede von verheirateten Frauen und unverheirateten Frauen konnten nicht festgestellt werden (46,9).

Aufgrund aufgeführter Studienergebnisse ergeben sich immer wieder Diskussionen einer eventuellen Schwangerschaftsunterbrechung und gleichzeitiger Sterilisation. Die Forderung nach zurückhaltenden Indikationsstellungen ist das Ergebnis früherer Versuche (19,38).

3. Eigene Untersuchung

Um einen kleinen Beitrag dazu zu leisten, wurde aufgrund der gynäkologischen Anamnese von Patientinnen, die geboren hatten, und Kranken, die nie entbunden wurden, mit errechneten Lebenserwartungen und den Zeitpunkten des Krankheitsbeginns korreliert.

Tabelle 22 bringt die Beziehung zum Ausdruck.

Tab. 22: Korrelation von Krankheitsdauer bzw. Krankheitsbeginn und Schwangerschaft.

	Patientinnen ohne Gravidität	Patientinnen mit Gravidität
mittlere Krankheitsdauer	16,9	17,7
errechnete Varianz	91,7	112,0
mittlerer Krankheitsbeginn	32,4	29,2
errechnete Varianz	65,5	87,6

Bei 39 Patientinnen, die eine Schwangerschaft durchgemacht hatten, reicht die Anzahl der Geburten von eins bis neun. 3 Fehlgeburten, eine Frühgeburt und acht Aborte konnten ermittelt werden. Nur in zehn Fällen war der Beginn der Krankheit in die Zeit der Schwangerschaft, den Zeitpunkt der Geburt bzw. in die Periode von wenigen Wochen nach der Geburt zu verlegen.

Gegenüber 36 Kranken, die niemals gravide waren, zeigte sich ein Unterschied der mittleren Krankheitsdauer von 0,8 Jahren, was nach Erhebung der Hypothesenprüfung als Zufälligkeit der Stichprobe betrachtet werden muß. Die Differenz des Krankheitsbeginns liegt bei 3,2 Jahren. Eine Signifikanz des Unterschiedes wird auch hier nicht festgestellt.

Zusammenfassung

Bei einem Vergleich von M.S.-Patientinnen, die nie gravide waren, und einer Gruppe von Kranken, die eine Schwangerschaft durchgemacht hatten, kann weder ein Unterschied der Überlebenszeit noch des Alters bei Krankheitsbeginn festgestellt werden.

VERGLEICH VON PATIENTENGRUPPEN
UNTERSCHIEDLICHER KRANKHEITSDAUER
AN HAND EMPIRISCHER KRITERIEN

Das folgende Kapitel soll der prognostischen Bewertung einiger Faktoren Aussagekraft verleihen und eine Ergänzung zu bereits Dargestelltem sein.

1. Geschlechtsverteilung (Tab. 23)

Krankheitsdauer	Frauen			Männer		
	n	f _j	%	n	f _j	%
< 10	30	114	26,3	15	64	23,5
> 25	21	114	18,4	12	64	18,7

Es geht hervor, daß kein Unterschied der Geschlechtsverteilung der Vergleichsgruppen besteht. Die Unterschiede der Anteile sind zu gering.

2. Krankheitsbeginn

Tab. 24: Korrelation von Krankheitsbeginn und Krankheitsdauer.

Krankheits- beginn	Krankheitsdauer					
	n	> 25 f _j	%	n	< 10 f _j	%
15 - 24	9	40	22,3	8	40	20
25 - 34	15	70	21,4	14	70	20
35 - 44	4	45	8,9	18	45	40
> 44	1	12	8,3	3	12	25
15 - 34	24	110	21,8	22	110	20
> 34	5	57	8,8	21	57	36,8

Im jugendlichen Alter ist kaum eine Differenz der Häufigkeit zu ersehen. Bei Manifestation im höheren Alter aber scheint die Anzahl mit kürzerer Krankheitsdauer zu überwiegen. Da sich die M.S. vor allem im Alter zwischen 20 und 40 Jahren manifestiert, nimmt der Prozentsatz im darüber hinausgehenden Alter wieder ab. Der Hundertsatz der 35 Jahre alten und älteren Patienten beträgt 36,8, verglichen mit 8,8 der Vergleichsgruppe. Die Betrachtung unterstellt aber die Prämisse einer unendlichen Lebenserwartung. Die prozentuale Abnahme kann daher durch die Endlichkeit erklärt werden.

Das mittlere Erkrankungsalter der noch lebenden Patienten beträgt 26,0 Jahre mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 29 Jahren. 76 % erkrankten unterhalb des Alters von 35 Jahren. Sie sind vergleichbar mit jener Gruppe, die sich durch eine langjährige Dauer ihrer Krankheit auszeichnet.

3. Initialsymptomatik

Tab. 25: Korrelation von initialen Syndromen und Krankheitsdauer.

Initiale Syndrome	Krankheitsdauer					
	n	>25 f _j	%	n	<10 f _j	%
spinal	13	84	15,5	25	84	29,9
cerebral	1	15	16,7	5	15	30,0
Hirnnerven- störungen	5	20	25,0	3	20	15,0
Neuritis						
retrobulbaris	3	11	27,3	2	11	18,2
polysympt.	6	33	18,2	9	33	27,2

Auffallend ist der hohe Anteil an spinalen und cerebralen Krankheitszeichen bei den Kranken mit kurzer Krankheitsdauer. Auch ist der Prozentsatz der Gruppe mit polysymptomatischem Beginn bemerkenswert hoch. Störungen von Seiten der Hirnnerven und Retrobulbärneuritiden kommen dagegen häufiger bei langer Krankheitsdauer vor. Bedeutungsvoll ist auch die große Differenz beider Gruppen bezogen auf Störungen des cerebralen Syndroms. Das Verhältnis monosymptomatischer zu polysymptomatischer Krankheitszeichen entspricht dem des gesamten Krankengutes bei beiden Gruppen.

Auch bei der Gruppe der Lebenden wurden wie bei jenen Patienten mit langer Krankheitsdauer häufiger Retrobulbärneuritiden gefunden, während Zeichen eines spinalen und cerebralen Syndroms in geringerem Maße vorhanden waren. Dabei waren die Unterschiede jedoch nicht so überzeugend.

4. Krankheitsverlauf

Tab. 26: Korrelation von Krankheitsverlauf und Krankheitsdauer.

Krankheits- verlauf	Krankheitsdauer					
	n	>25 f _j	%	n	<10 f _j	%
remittierend	5	11	45,4	4	11	36,3
remittierend						
progredient	14	58	24,3	14	58	24,3
nach 1 Schub	2	25	8,0	10	25	40,0
nach 2 Schüben	5	15	33,0	3	15	20,0
> 3 Schübe	7	16	43,7	1	16	6,3
progredient	9	78	11,5	22	78	28,2

Ein primär chronisch progredienter Verlauf deutet die ungünstige Prognose einer kurzen Krankheitsdauer an. 28 % zeigen einen progredienten Verlauf bei geringer Überlebenszeit gegenüber 12 % bei hoher Lebenserwartung. Der Anteil an Patienten mit einem remittierenden Verlauf ist in der Gruppe mit langer Krankheitsdauer größer. Die Häufigkeiten des remittierend progredienten Verlaufs sind gleich. Sie unterscheiden sich jedoch in ihrer Schubhäufigkeit. Patienten mit langer Zeit der Erkrankung besitzen eine höhere Anzahl an Schüben gegenüber den M.S.-Patienten mit kurzer Krankheitsdauer, von denen der größte Anteil nur einen Schub besitzt.

Die Aufteilung des Krankheitsverlaufes der Lebenden kann gemachte Aussagen nur mehr bestätigen. Sie ähneln mit ihrer hohen Krankheitszeit der ersten Gruppe unseres Vergleichs.

5. Zeit des Intervalls zwischen erstem und zweitem Schub

Tab. 27: Korrelation von Zeit des Intervalls zwischen erstem und zweitem Schub mit der Krankheitsdauer.

Intervalldauer (Jahre)	Krankheitsdauer					
	n	>25 f _j	%	n	<10 f _j	%
5 und mehr	8	23	(34,8)	0	23	(0)

Unter den M.S.-Kranken mit einer Krankheitsdauer von weniger als 10 Jahren war kein Patient vorhanden, der eine Schubfreiheit von fünf Jahren und mehr besaß. Dagegen lag der Anteil der Vergleichsgruppe bei 35 %.

Bei den Lebenden besitzen drei von dreißig Patienten eine Intervalldauer von mehr als fünf Jahren.

6. Diagnose "Lumbosakralmyelosklerose"

Tab. 28: Korrelation von Krankheitsdauer und
Anzahl der Diagnosestellungen.

	Krankheitsdauer					
	>25			<10		
	n	f	%	n	f	%
		j			j	
<u>Lumbosakralm.</u>	1	11	(9)	6	11	(54)

6 von 11 Patienten, also über die Hälfte mit Symptomen einer Lumbosakralmyelosklerose, besaßen eine Krankheitszeit von weniger als 10 Jahren. Lediglich ein Patient konnte bei der Vergleichsgruppe gefunden werden.

Gesamter Verlauf

1. Es besteht keine von der Schwere abhängige Krankheitsdauer.
2. Eine Abhängigkeit der Lebensdauer von Erkrankungsalter läßt sich nicht überzeugend nachweisen.
3. Symptomatische Formen und Symptomenanordnungen sind häufiger verpaart, scheitert bei einem langen Krankheitsverlauf als Zeichen eines sekundären oder tertiären Symptoms. Das verbleibende vor symptomatische und polytypische beginnt wie bei der verpaarten Form zu gleichen.
4. Die Krankheitsdauerzeit einer ersten Lebensanwendung ist bei verschiedenen Verlauf größer als bei einer zweiten Anweisung des zweiten Krankheits. Mit der Anzahl der Schübe bis zur Abgrenzung der Krankheit steigt die Lebensdauer.
5. Eine eingehende Statistik zwischen ersten und zweiten Schüben ist eine kleine Krankheitstypen schwierig.
6. Steigt die Krankheit und Symptomen einer Lebensdauer, so ist die Wahrscheinlichkeit einer zweiten Lebensdauer zweifelsfrei.

INVALIDISIERUNGSGRAD

1. Verwendete Skala zur Beurteilung der körperlichen Beeinträchtigung

Um Aussagen über Invalidität und Geschädigtsein eines M.G.-Patienten machen zu können, benötigt man Systeme, die es ermöglichen, körperliche und geistige Fähigkeiten einzuordnen. Es stehen mehrere Skalen zur Verfügung ¹⁶.

Durch die Verschiedenheit der benützten Einteilungsformen ergeben sich oftmals Schwierigkeiten des Vergleichs. Nach Van Grynderup ¹⁶, der fünf Einteilungen von Invaliditätseinstufungen mit der Absicht vergleicht, Übereinstimmungen und Differenzen zu erarbeiten, fand signifikante Unterschiede der Gradeinteilungen der Systeme für leichte und schwere Beeinträchtigungen neben einer guten Korrelation, körperliche und geistige Fertigkeiten einzuordnen.

Wir verwendeten bei unseren Untersuchungen die von Kurtze ²² aufgestellte Skala mit der Aufteilung in zehn Beeinträchtigungsgrade, je nach Schweregrad der Funktionsausfälle.

Gradeinteilung:

- 0 = Normalbefund
- 1 = Funktionell bedeutungslose neurologische Vornabweichungen
- 2 = Geringfügige Störungen, z. B. leichte Spastik oder Parese
- 3 = Mittelschwere Störungen, z. B. Monoparese, mäßige Ataxie, mäßige Blasenstörungen, Augenstörungen, Kombination mehrerer leichter Störungen
- 4 = Störungen, die die Arbeitsfähigkeit und normale Lebensweise beeinträchtigen, aber nicht unmöglich machen
- 5 = Völlige Arbeitsunfähigkeit, maximale Gehstrecke ohne Hilfe 500 m
- 6 = Kurze Gehstrecke nur mit Stöcken, Krücken oder Stützapparaten
- 7 = Rollstuhlpatient, der den Stuhl ohne fremde Hilfe aufsuchen und fortbewegen kann
- 8 = Bettlägrigkeit, Funktion der Arme aber erhalten
- 9 = Bettlägrigkeit, völlige Hilfslosigkeit
- 10 = Tod durch M.G.

2. Verteilung der Fälle entsprechend der Einteilung

Tab. 29: Grad der Invalidisierung

Ein- teilung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Patienten- tanzahl	-	13	61	52	29	35	18	32	5	5
%	-	5,2	24,4	20,8	11,6	14,0	7,2	12,8	2,0	2,0

Zur Zeit des Klinikaufenthaltes von 250 Patienten befand sich beinahe die Hälfte in einem Zustand, der dem Grade 3 bis 4 entspricht. Der mittlere Beeinträchtigungsgrad für alle Patienten beträgt 4,9.

Kurtzke et al²² errechneten einen mittleren Beeinträchtigungsgrad (Grade der Einteilung von 0 bis 9) von 3,9.

3. Grad der Beeinträchtigung und Dauer der Krankheit

Tabelle 30 zeigt uns den Verlauf von Schädigungen in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer. In Anlehnung an Leibowitz et al²⁶ werden die Grade 1 bis 4 als mäßig beeinträchtigt, Grade 5 bis 9 als schwer beeinträchtigt bezeichnet.

Tab. 30: Korrelation zweier Gruppen von Beeinträchtigungsgraden mit der Krankheitsdauer

Dauer der Beobachtung	f _j	schwer beeinträchtigt	
		n	%
0 - 5	118	53	45
6 - 10	71	41	58
11 - 15	35	19	54
16 - 20	15	6	40
>20	11	6	54

45 % der Patienten mit einer Krankheitsdauer bis zu fünf Jahren gehören der Gruppe an mit einem Grad der Beeinträchtigung, der 5 und mehr ist. Nach 6 bis 10 Jahren sind es 58 %. Nach einer Beobachtungsperiode von 16 bis 20 Jahren sind es 40 %. Von 11 Patienten mit einer Krankheitsdauer von mehr als 21 Jahren waren 6 schwer beeinträchtigt.

Ein allmähliches Ansteigen des Prozentsatzes der schwerer beeinträchtigten Patienten ist zu beobachten. Der geringe Hundertsatz der Kranken mit einer Krankheitszeit von 16 bis 20 Jahren entspricht der errechneten mittleren Krankheitsdauer der Verstorbenen. Das bedeutet, daß hier eine gewisse Selektionierung eingetreten ist.

Leibowitz²⁶ errechnete einen Prozentsatz der Fälle, die er als "severe Disability" bezeichnet, nach 15 Jahren der Erkrankung von 60 %. Er ändert sich mit weiterem Fortschreiten nicht.

Leibowitz et al²⁶ errechneten nach fünfjähriger Krankheitsdauer einen Unterschied der Invaliditätsquote beider Geschlechter.

Nach Bauer und Firnhaber³ fällt der Prozentsatz schwer beeinträchtigter Patienten nach 15 Jahren Krankheitsdauer ab. Als Erklärung geben die Autoren an, daß die Krankheit nun nicht mehr aktiv sei, sondern "ausgebrannt" ist.

Nach Literaturangaben (3,26,34,36,45) sind nach fünf Jahren Krankheitszeit noch 50 bis 70 % der Kranken arbeitsfähig. Nach 10 Jahren lauten die entsprechenden Angaben 40 bis 55 und nach 15 Jahren 30 bis 40 %.

4. Alter bei Krankheitsbeginn und Grad der Beeinträchtigung

In Tabelle 31 haben wir die Hundertsätze der schwer beeinträchtigten Fälle in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter aufgezeichnet.

Tab. 31: Korrelation von Krankheitsbeginn und Grad der Beeinträchtigung.

Alters- stufe	Geschlecht	f_j	schwer beeinträchtigt	
			n	%
<30	Männer	46	24	52
	Frauen	69	33	48
>30	Männer	39	20	51
	Frauen	86	43	50
<30	gesamt	115	57	50
>30	gesamt	125	63	50

Es besteht kein Unterschied der körperlichen Beeinträchtigung bei Erkrankung im Alter unter 30 Jahren im Vergleich zur Altersgruppe mit 30 Jahren und mehr.

Auch besteht nur ein geringer geschlechtsspezifischer Unterschied. Der Hundertsatz der Frauen vor dem 30. Lebensjahr beträgt 48 %, für Männer 52 %. Bei Manifestation nach dem 30. Lebensjahr ist die Differenz nur mehr ein Prozent.

Auch Lhermitte²⁸ fand keine Korrelation zwischen Alter bei Beginn der Erkrankung und dem Invaliditätsgrad am Ende des Krankheitsverlaufes.

Müller³⁶ vergleicht eine Gruppe von arbeitsfähigen, einschließlich leicht arbeitsbehinderten M.S.-Patienten mit arbeitsunfähigen oder schwer behinderten Kranken. Das Verhältnis beträgt vor dem 30. Lebensjahr 3 : 2. Die Proportionalität kehrt sich nach Erkrankung im späteren Alter um.

Wir konnten dies an Hand der Invaliditätsgradeinteilung nicht nachweisen.

5. Initialsymptomatik und Grad der Beeinträchtigung

In Tabelle 32 sind die Ergebnisse aufgezeichnet.

Tab. 32: Korrelation von initialen Syndromen und Grad der Beeinträchtigung.

Initiales Syndrom	f_j	schwer beeinträchtigt n	%	Grad der Beeinträchtigung $\bar{x}$
spinal	123	68	55	5,2
cerebral	34	15	44	4,8
Hirnnerven- störungen	36	15	42	4,6
Neuritis retrobulbaris	23	7	30	4,0
polysympt.	60	33	55	5,6
spinal motor.	20	13	65	-

Signifikante Werte des errechneten mittleren Beeinträchtigungsgrades konnten nicht gefunden werden. Ein Vergleich der Größenverhältnisse und ihre Einteilung erlauben aber Vermutungen, die andeuten, daß ein anfangs polysymptomatisches Krankheitsbild und Zeichen der spinalen Syndromengruppe einen hohen Invaliditätsgrad aufweisen. Bei einer Neuritis retrobulbaris als initiales Zeichen der Erkrankung ist der Grad der Beeinträchtigung am geringsten.

Kurtzke et al.²² machen auf das pyramidale System aufmerksam, das mit zunehmender Häufigkeit einen höheren Beeinträchtigungsgrad erfährt als andere neurologische Funktionen.

Nach Bauer und Firnhaber³ sind die Faktoren, die die Leistungsprognose begrenzen, vor allem spastische Paresen, in zweiter Hinsicht Koordinationsstörungen und weiterhin Schädigungen der Blasen- und Darmentleerung.

6. Beobachtungen der bei der Katamnese noch lebenden Patienten

Das Alter der Patienten war zum Zeitpunkt der Erhebung zwischen 40 und 71 Jahren (wkt = 90 %). Das mittlere Alter ist 55 Jahre. 24 Frauen und Männer waren älter als 60 Jahre.

Nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 30 Jahren konnten 45,5 % der Befragten sich allein ohne Unterstützung bewegen. Der restliche Anteil bedurfte fremder Hilfe, benützte einen Rollstuhl oder einen Stock. 8 Patienten waren bettlägrig.

40 Personen beantworteten die Frage, zu welcher Verrichtung sie fremde Hilfe brauchen. Über die Hälfte hatte keine fremde Hilfe nötig (55 %). Ein Patient gab an, daß er in der Hausarbeit unterstützt werden muß. Der übrige Anteil kreuzte die Antwort "für alles" an.

Auf die Frage, welcher Arbeit sie jetzt nachgehen, waren es 8 Patienten, die noch ihre frühere Berufsarbeit ausüben, Hausarbeit 2 Kranke, eine leichtere Arbeit als vorher 6 Patienten, und 26 Erkrankte leben von der Rente.

Versucht man einen Vergleich mit der Gruppe der Verstorbenen zu finden, so muß man etwa die Hälfte der bis 1969 noch lebenden Patienten dem Beeinträchtigungsgrad 1 bis 4 zuordnen.

Dies entspricht dem von uns gefundenen Prozentsatz der Vergleichsgruppe, von denen nach einer Krankheitsdauer von mehr als 21 Jahren 46 % leicht geschädigt waren.

Zusammenfassung

1. Zur Zeit des Klinikaufenthaltes waren 45,2 % der untersuchten Patienten dem Beeinträchtigungsgrad 3 und 4 zuzuordnen. Der mittlere Wert beträgt 4,9.

Wir nähern uns dem Ergebnis von Kurtzke²², der einen mittleren Beeinträchtigungsgrad von 3,9 fand.

2. Mit zunehmender Krankheitsdauer nimmt der Grad der Beeinträchtigung zu. Nach einer Krankheitsdauer bis zu 5 Jahren sind 45 % schwer beeinträchtigt. Zwischen 11 und 15 Jahren sind es 54 %. Im weiteren Verlauf stagniert der Prozentsatz, was bedeutet, daß die weitere Steigerung der Beeinträchtigung pro Zeiteinheit kompensiert wird.

Leibowitz²⁶ errechnete einen Prozentsatz von schwer beeinträchtigten Patienten nach 5 Jahren von 34 % und nach 11 bis 15 Jahren von 60 %, der sich mit fortschreitender Krankheitsdauer nicht änderte.

Nach Bauer und Firnhaber³ waren nach 5 Jahren nach Manifestation der Krankheit 30 % nicht mehr arbeitsfähig, nach 10 Jahren 50 % und nach 15 Jahren 70 %. Der Prozentsatz erhöht sich in den weiteren Jahren nicht.

3. Eine Abhängigkeit des Grades der Beeinträchtigung vom Alter bei Manifestation der Krankheit konnte nicht nachgewiesen werden. Patienten mit einem Krankheitsbeginn vor dem 30. Lebensjahr wurden genauso häufig schwer beeinträchtigt wie bei Beginn nach dem 30. Lebensjahr (50 %). Auch bestand kein geschlechtsspezifischer Unterschied.

Leibowitz²⁶ erhält für ein Manifestationsalter vor 30 Jahren einen Prozentsatz von 46 % schwer beeinträchtigter Patienten und stimmt ihm zu mit einem Prozentsatz von 50 nach dem 30. Lebensjahr.

Im Gegensatz errechnete Müller³⁷ ein Verhältnis von 3 : 2 der Arbeitsfähigen und leicht Arbeitsbehinderten zu den Arbeitsunfähigen und Schwerbehinderten vor dem 30. Lebensjahr. Nach dem 30. Lebensjahr kehrt sich die Proportion zugunsten der Schwerbehinderten um.

4. Vorkommende Syndrome bei Beginn der Erkrankung scheinen Einfluß auf den Grad der Invalidisierung zu haben. Signifikante Ergebnisse konnten nicht gezeigt werden. Auffallend sind die hohen Prozentsätze spinaler und polysymptomatischer Krankheitszeichen bei hohem Schweregrad der Beeinträchtigung. Sie betrugen 55 %.

Leibowitz²⁶ errechnete für spinale Krankheitszeichen 50 % und für das polysymptomatische Syndrom 56 %.

Leibowitz²⁷ weist auf Angaben verschiedener Autoren hin (Müller 1949; Lazarte 1950; Mc.Intyre and Mc.Intyre 1943; Carter et al 1950), die bei Beginn mit neuritis optica oder sensorischen Symptomen eine bessere Prognose erwarten lassen als bei Beginn mit anderen Symptomen.

5. Die Ergebnisse bei den Lebenden bestätigen die Feststellungen, die bei den Verstorbenen gefunden wurden. Auch nach einer mittleren Krankheitsdauer von 30 Jahren war erst die Hälfte der Patienten schwer geschädigt.

ZUSAMMENFASSUNG

Zur Auswertung über die Prognose bei M.S. standen uns 385 Krankengeschichten der Universitätsnervenklinik München zur Verfügung. Der Zeitraum des Erkrankungsbeginns erstreckt sich von 1902 bis 1949. Informationen über das weitere Verbleiben der M.S.-Kranken konnten über Einwohnermelde- und Gesundheitsämter eingebracht werden. Dies gelang in unserer Stichprobe bei 243 Patienten. Von diesen lebten 55, während 188 bereits verstorben waren. Von restlichem Krankengut konnte keine Information über die Krankheitsdauer in Erfahrung gebracht werden.

Um der Aufgabe gerecht zu werden, wurde nach prognostisch verwertbaren Elementen gesucht, Hypothesen über deren Abhängigkeiten formuliert und diese an Hand des empirischen Materials mit Hilfe der Statistik als methodische Hilfswissenschaft überprüft, ausgewertet und interpretiert. (Ausführliche Zusammenfassung ist jeweils am Ende eines Kapitels.)

Zusammenfassend kamen wir zu folgenden Erkenntnissen:

1. Die M.S. kommt häufiger bei Frauen als bei Männern vor. Wir errechneten ein Verhältnis von 1,6 Frauen bezogen auf einen Mann. Als Hauptursachen des Verteilungsunterschiedes wurden folgende Faktoren diskutiert:
 - a. Die Selektion des Krankengutes durch den Informanten, der Klinik. Sie muß daher nicht der allgemeinen Verteilung entsprechen.
 - b. Die unterschiedliche Zusammensetzung der Bevölkerungsstruktur.
2. Zwischen 20 und 29 Jahren erkrankten 43 % der Patienten. In der größeren Spannweite von 20 bis 39 Jahren waren es etwa drei Viertel des Krankengutes (77,2 %). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied des Alters bei Erkrankungsbeginn bestand nicht.

3. Für beide Geschlechter betrug die mittlere Krankheitsdauer 16,5 Jahre.
4. Bei einem Prozent des männlichen Krankengutes korrelierten Krankheitsdauer und Erkrankungsalter unmittelbar, was bedeutet, daß bei einem Prozent der männlichen Patienten die Krankheitsdauer durch das Erkrankungsalter bestimmt werden kann. Ihre funktionale Abhängigkeit ist jedoch äußerst gering und kann durch folgende lineare Gleichung wiedergegeben werden:

$$x_2 \text{ (Krankheitsdauer)} = 17 - 2,84 \cdot 10^{-4} \cdot x_1 \text{ (Erkrankungsalter)}$$
 Für jedoch 99 % des männlichen Krankengutes kann keine monokausale Erklärung gegeben werden. Bei ihnen muß die Krankheitsdauer auf andere Faktoren zurückgeführt werden und kann nur polykausal erklärt werden.
5. Die Lebensverkürzung der M.S.-Patienten betrug im Mittel 20 Jahre. Die für den Tod bedeutsamen Unterschiede konnten aus unserem Krankengut nicht ersehen werden. Sie werden an Hand von Literaturangaben dargestellt. Diese sind die Insuffizienz des respiratorischen Systems in Form einer Pneumonie, Entzündungen der unteren Harnwege und Folgen langer Bettlägrigkeit wie Thrombosegefahren, Lungenembolien und Dekubitalsepsis.
6. Am häufigsten waren bei Beginn der Erkrankung Zeichen eines überwiegend spinalen Syndroms (43 %). Ein polysymptomatischer Beginn stand an zweiter Stelle (22 %). Es folgten Hirnnervenstörungen (13 %), Symptome eines überwiegend cerebralen Syndroms (10 %) und Zeichen einer Neuritis Retrobulbaris (8 %).
7. Mit längerer Krankheitsdauer (im Mittel 7,2 Jahre) entwickelte sich bei fast allen Patienten (97 %) ein polysymptomatisches Krankheitsbild. Auffallend war die Zunahme motorischer Ausfälle

von initial 12,4 % auf 20 %. In 52 % waren die unteren Extremitäten, in 3 % die Arme betroffen. Kombinierte Lähmungen konnten in 29 % beobachtet werden.

8. Bei einem Vergleich zweier Gruppen mit einem Erkrankungsalter von unter 30 Jahren und größer gleich 30 Jahren konnte gezeigt werden, daß Zeichen eines initial spinalen Syndroms von 41 % auf 52 % und Symptome eines cerebralen Syndroms von 7,5 % auf 13,5 % zunahmen. Hingegen zeigten Hirnnervenstörungen eine Abnahme von 14 % auf 11,5 % und eine Neuritis Retrobulbaris eine Verminderung von 13,5 % auf 2,8 %. Dabei betrug das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn von Patienten mit spinalen oder cerebralem Syndrom 33,6 bzw. 34,6 Jahre, bei Beginn mit Hirnnervenstörungen oder einer Neuritis Retrobulbaris 28,5 bzw. 26,0 Jahre.
9. Umgekehrte Proportionalitäten zeigten sich in Bezug auf die Krankheitsdauer. Patienten mit beginnenden spinalen oder cerebralen Krankheitszeichen (mittlere Krankheitsdauer 15,5 bzw. 14,0 Jahre) haben eine Lebensverkürzung gegenüber Kranken mit Hirnnervenstörungen oder einer Neuritis retrobulbaris bei Beginn der Erkrankung (mittlere Krankheitsdauer 17,8 bzw. 20,5 Jahre).
10. Bei 10 % der Kranken verlief die Krankheit schubförmig, bei 40 % zunächst schubförmig, dann chronisch progredient und bei 50 % chronisch progredient. Die Verteilung liegt innerhalb der in der Literatur bekannten breiten Steuung.
11. Eine chronisch progrediente Verlaufsform war häufiger im höheren Erkrankungsalter (mittleres Erkrankungsalter 32,5 Jahre), bei schubförmigem Beginn im frühen Alter (im Mittel 29,0 Jahre).
12. Patienten mit chronisch progredienter Verlaufsform hatten eine Krankheitsdauer von durchschnittlich 14,5 Jahren, mit remittierend

-progredientem Verlauf 17,0 Jahren und mit remittierender Form 19,6 Jahren.

13. Das Risiko eines Überganges in ein chronisch progredientes Stadium war nach dem ersten Schub am größten. 41 % mit zunächst schubförmigem Verlauf mußten nach dem ersten **Schub** in die chronisch progrediente Form eingeordnet werden, nach zwei Schüben 24 %, nach drei Schüben 30 % und nach mehr als vier Schüben 6 %.
14. Das mittlere Erkrankungsalter bei jenen Patienten, die nach dem ersten Schub in das chronisch progrediente Stadium eingetreten waren (30,8 Jahre), unterschied sich von den Kranken mit mehr als zwei Schüben um **3,5 Jahre** (27,0 Jahre).
15. Auch unterscheidet sich die Krankheitsdauer mit der Anzahl der Schübe bis zur Progredienz der Erkrankung. Bei Eintritt in das chronisch progrediente Stadium nach einem oder zwei Schüben beträgt die mittlere Krankheitsdauer 15 Jahre, nach drei oder mehr Schüben ist sie 21 Jahre.
16. Mit längerer Intervalldauer zwischen erstem und zweitem Schub steigt auch die Krankheitsdauer der Patienten. Ein Vergleich von Patientengruppen mit einer Dauer des Intervalls von kleiner 5 Jahren (mittlere Krankheitsdauer 13,8 Jahre) und größer oder gleich 5 Jahren (mittlere Krankheitsdauer 22,0 Jahre) zeigt eine signifikante Differenz von 8,2 Jahren.
Patienten mit einer Remissionsdauer von größer oder gleich 5 Jahren nach dem ersten Schub der Erkrankung haben ein mittleres Erkrankungsalter von 25,4 Jahren, im Gegensatz zu jenem der Vergleichsgruppe, deren mittleres Erkrankungsalter 28,7 Jahre beträgt.

17. Bei den Fällen mit chronisch progredienter Verlaufsform begann die die Erkrankung häufiger mit Zeichen eines cerebralen oder spinalen Syndroms, bei den Fällen mit schubförmigem Beginn häufiger mit Neuritis Retrobulbaris und Hirnnervenstörungen. Ein chronisch progredienter Krankheitsverlauf war bei initial spinalem oder cerebralem Syndrom in 64,2 % bzw. 81,8 % vorhanden, bei Beginn mit Hirnnervenstörungen oder mit Neuritis Retrobulbaris in 18,5 bzw. 10 %.
18. Die Schubrate betrug für die schubförmig verlaufenden Fälle 0,28 pro Krankheitsjahr.
19. Eine Schwangerschaft führte zu keiner Veränderung der Überlebenszeit oder des Krankheitsbeginns.
20. Die Beurteilung des uns vorliegenden Materials mit Hilfe der von Kurtzke aufgestellten Skala, die 10 Beeinträchtigungsgrade unterscheidet, zeigte ein Maximum zwischen drei und vier. Der mittlere Beeinträchtigungsgrad für alle Patienten beträgt 4,9.
21. Mit zunehmender Krankheitsdauer zeigte sich eine steigende Tendenz zu stärkerer körperlicher Beeinträchtigung. Nach einer Dauer der Beobachtung von unter fünf Jahren mußten 45 % der Kranken dem Grad 5 bis 9 zugeordnet werden. Nach 11 bis 15 Jahren waren es 54 %.
22. Es besteht kein Unterschied im Grad der körperlichen Beeinträchtigung in Abhängigkeit vom Krankheitsbeginn für weibliche oder männliche Patienten.
23. Die Korrelation von initialem Syndrom und Grad der körperlichen Beeinträchtigung zeigte nach einer mittleren Krankheitsdauer von 7,2 Jahren unterschiedliche Ergebnisse. Bei Beginn mit Überwiegend spinalem Syndrom ist der mittlere Grad der Beeinträchtigung 5,2. Bei einer Neuritis Retrobulbaris 4,0. Signifikante Werte konnten nicht errechnet werden.

SCHLUSS

Aufgabe der Untersuchung war:

1. die Erklärung und Ermittlung der begrifflichen und prognostischen Elemente der M.S.
2. Beurteilung nach bestimmten Besonderheiten in ihrer Erscheinung und dem Verlauf.
3. Suche nach prognostisch funktionellen Zusammenhängen ihres Erscheinungsbildes.
4. Erfassung und Beurteilung des Grades der körperlichen Beeinträchtigung.

Da es sich um ein Krankengut handelt, das aus frühen Jahren stammt, ist auch die viel in der Medizin diskutierte Frage der Wandlung des Krankheitsbildes von Interesse. Generell ließ sich eine zeitraumabhängige Änderung des Krankheitsbildes nicht feststellen.

In besonderem Maße kommt der Prognose alternativ verlaufender Krankheitsfälle große Bedeutung zu.

Gelingt es erst einmal, die durch große Unsicherheit gekennzeichnete Voraussage in engere Grenzen zu fassen, so erhält der Arzt ein neues Instrumentarium, in die Gestaltung der Zukunft seiner Patienten einzuwirken.

ANHANG

	Erkrankungsalter	
	< 30 %	30 u. m. %
Initiale Syndrome		
spinal	44	56
cerebral	40	60
Hirnnervenstörungen	55	45
Neuritis retrobulbaris	83	17
polysymptomatisch	55	45
Schubfreiheit (Jahre)		
< 5	51	49
> 5	74	26
Krankheitsverlauf		
remittierend	63	37
remittierend progredient	57	43
progredient	42	58
nach 1 Schub progredient	50	50
nach 2 und mehr Schüben progredient	62	38

Tab. 32: Initiale Syndrome, Schubfreiheit und Krankheitsverlauf in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter.

Alters- gruppe	1910			1939 ^x			1946		
	♂ ⁿ	♀ ⁿ	%	♂ ⁿ	♀ ⁿ	%	♂ ⁿ	♀ ⁿ	%
< 15	11171	11061	49,5	8225	7929	49	5539	5332	49
15 - 30	8460	8455	50	8195	7961	49	3800	5256	58
30 - 45	6312	6370	50	8282	8714	51	4187	5814	58
45 - 65	4711	5213	52	6730	7890	54	4557	5620	55
> 65	1421	1818	56	2479	2910	54	1791	2101	53

Bevölkerung in 1.000

x = Zählung nach dem Gebietsstand vom 17. 5. 1939

Tab. 33: Bevölkerungsstatistik: Alter und Verteilung
des Geschlechts.

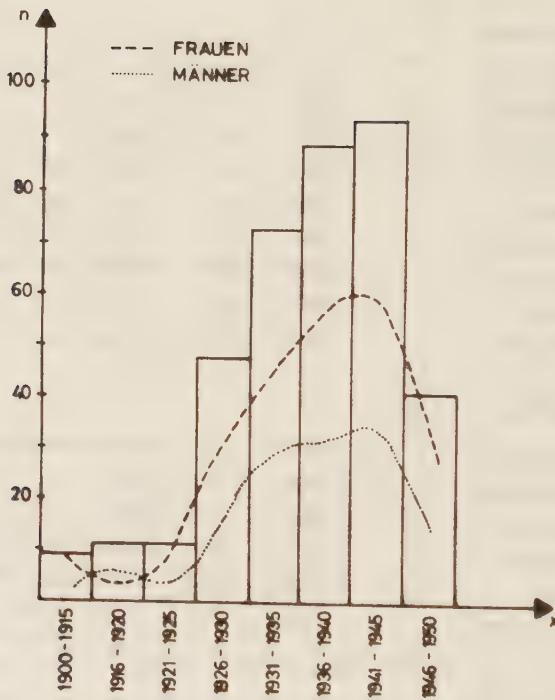
Autor	Jahr	n	$\bar{x}$	Erkrankungsalter		
				<20 %	20-39 %	>40 %
Müller	1951	810	-	23	69	8
Schaltenbrand	1955	1420	-	16,6 ^x	66,9	16,5
Hyllested	1956	854	30,0	4	65	31
Poeck, Markus	1964	194	-	14	65	21
Späth	1969	810	-	11,4	66,1	22,5
Kurtzke	1970	527	25,2	16,2	82	1,3
Firnhaber	1971	616	30,4	15	66	19
Mc.Alpine	1972	241	-	9,9	71,8	18,3
Leibowitz	1973	266	32,6	15 ^x	56	29
Eigene Studie	1974	175	31,0	7,4	77,2	15,4

x = Altersgruppeneinteilung: bis 20, 21-40, 41 u. mehr

Tab. 34: Verteilung des Alters bei Krankheitsbeginn
nach verschiedenen Autoren.

Autor	Jahr	f _j	Krankheitsdauer		
			$\bar{x}$	♂	♀
retroperspektiv					
Mc.Alpine	1972	83	13,0	-	-
Leibowitz	1969	52	17,4	-	-
Schrader	1969	500	15-25	-	-
Müller	1966	66	13,0	12,1	14,2
Poeck	1964	101	15,0	kein Unterschied	
Schaltenbrand	1955	345	10,8	kein Unterschied	
Maretschek	1954	947	12,0	-	-
Ipsen	1950	800	17,0	17,5	15,5
Sällström	1942	1394	9,2	-	-
prospektiv					
Leibowitz	1973	282	20-25	kein Unterschied	
Mc.Alpine	1972	78	18,2	-	-
Percy et al	1971	146	20-25	-	-
Kurtzke	1970	527	20-25	kein Unterschied	
Poeck	1964	194	20-25	kein Unterschied	
Hyllested	1956	854	30,0	Frauen höhere Krankheitsdauer	

Tab. 35: Verteilung der Krankheitsdauer nach verschiedenen Autoren.



Histogramm: Verteilung der Patienten in Abhängigkeit vom Zeitraum der Erkrankung.

Beispiel I zeigt die Art der Berechnung zweier Ergebnisse nach der Frage, ob die Differenz des Alters bei Beginn der ersten Krankheitszeichen einen signifikanten Unterschied aufweist, mit Hilfe des arithmetischen Mittels, der Varianz und Hypothesenprüfung. Weiterhin wird das Alter berechnet, in dem die Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % erkranken.

Als Maß für die Enge zweier Erscheinungen dient der Bravais-Pearsonsche Korrelationskoeffizient (r). Seine Berechnung und die der dazugehörigen Regressionsgeraden zeigt Beispiel II an Hand der Frage nach einer Abhängigkeit zwischen Krankheitsdauer und Krankheitsbeginn für beide Geschlechter.

Beispiel I.

Besteht ein signifikanter Unterschied der Differenz des Erkrankungsalters zwischen Männern und Frauen?

	Erkrankungs- alter	x_i	$x_i f_j$	$f_{j,kum}$	$(x_i - \bar{x})^2 f_j$
Frauen	13 - 49		3432	111	8103,11
Männer	18 - 51		1939	64	3714,33

$$\bar{x}_{\text{Frauen}} = \frac{x_i f_j}{f_{j,kum}} = 30,9$$

$$\bar{x}_{\text{Männer}} = 31,2$$

Besteht ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte?

a. Berechnung der Varianz (σ^2)

$$\text{Frauen: } \sigma_1^2 = \frac{(x_i - \bar{x})^2 f_j}{f_{j,kum}} = 72,9$$

$$\sigma_1 = 8,5$$

$$\text{Männer: } \sigma_2^2 = 57,9$$

$$\sigma_2 = 7,6$$

b. Hypothesenprüfung (Nullhypothese H_0)

$$t = \frac{\bar{x}_{\text{Männer}} - \bar{x}_{\text{Frauen}}}{\sqrt{\frac{\sigma_2^2}{f_{j,kum_M}} + \frac{\sigma_1^2}{f_{j,kum_F}}}} = 0,15$$

$t = 0,15$ liegt innerhalb des Grenzbereiches $0 \leq x \leq 1,96$, was bedeutet, daß mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $wkt = 0,05$ % der Unterschied des Alters beider Geschlechter bei Krankheitsbeginn rein zufällig ist.

c. Berechnung der Wahrscheinlichkeit (wkt)

$$\text{wkt} = 90 \%$$

$$\begin{aligned} \text{Frauen: } \bar{x}_{\text{Frauen}} \pm 1,64 \cdot \sigma_1 &\leq x \leq \bar{x}_{\text{Frauen}} + 1,64 \cdot \sigma_2 \\ 44,8 &\leq x \leq 17,0 \\ 43,7 &\leq x \leq 18,7 \end{aligned}$$

Ergebnis: Mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % ist der Beginn der Erkrankung im Alter zwischen 17 und 45 Jahren festzulegen.

Beispiel II.

Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Bravais-Pearson entsprechend der Frage, ob eine Abhängigkeit zwischen Krankheitsbeginn und -dauer besteht.

$$r_{\text{Frauen}} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}_1) (y_i - \bar{x}_2)}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}_1)^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{x}_2)^2}}$$

$$r_{\text{Frauen}} = \frac{-140}{10480} = -$$

$$r_{\text{Männer}} = \frac{391}{4291} = 0,091 = 0,1$$

$B = r^2 = 0,01$ - Das bedeutet, daß bei den Männern 1 % direkt korrelierbar ist. Der Rest geht auf andere Einflüsse zurück.

Berechnung der Regressionsgeraden:

$$a = \bar{x}_2 - b_1 \bar{x}_1 \quad : \text{Regressionsgerade}$$

$$b_{\text{Männer}} = \frac{\sum (x_i - \bar{x}_1) (y_i - \bar{x}_2)}{\sum (x_i - \bar{x}_1)^2} = 2,82 \cdot 10^{-4}$$

$$a = 17 \pm 8,46 \cdot 10^{-3} \longrightarrow y = 17 \pm 2,84 \cdot 10^{-4} x$$

$$a \quad 17$$

$$b_{\text{Frauen}} = \frac{-140}{99692} \quad \text{vernachlässigbar!}$$

$\bar{x}_1$ = arithmetisches Mittel - Erkrankungsbeginn

$\bar{x}_2$ = arithmetisches Mittel - Krankheitsdauer

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ALEXANDER, L., BERKELEY, A. W., ALEXANDER, A. M.
Prognosis and treatment of multiple sclerosis; quantitative nosometric study.
J. Amer. med. Ass., 168: 1943 - 1949 (1958)
- 2 BAMMER, H. G.
Multiple Sklerose; Klinik und Therapie.
Fortschr. Med., 86: 941 - 946 (1968)
- 3 BAUER, H., FIRNHABER, W.
Zur Leistungsprognose Multiple-Sklerose-Kranker.
Dtsch. med. Wschr., 88: 1317 - 1364 (1963)
- 4 BAUER, H.
Multiple Sklerose: Grundlagen und Hypothesen moderner Ursachenforschung.
Zschr. Neurol., 198: 5 - 32 (1970)
- 5 BERINGER, K.
Die Prognose der Multiplen Sklerose.
Dtsch. med. Wschr., 67: 461 - 463 (1941)
- 6 BIRKMAYER, W., NEUMEYER, E.
Probleme der Multiplen Sklerose Forschung.
Wien. Klin. Wschr., 69: 718 (1957)
- 7 BIRKMAYER, W., LANGNER, E.
Katamnestische Untersuchungen bei Multipler Sklerose.
Wien. med. Wschr., 109: 723 (1959)
- 8 BRONISCH, F. W.
Multiple Sklerose. 5 Fortbildungsvorträge von Bay, E., Laubenthal, F., Bronschek, R., Kahn, H.
Stuttgart 1963
- 9 CARTER, S., SCIARRA, D., MERRIT, H.
The Course of Multiple Sclerosis as Determined by Autopsy Proven Cases.
Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., 28: 471 - 511 (1950)

- 10 CHRISTMANN, G., KRICKE, M., SCHAFFRANECK, M., WINKLER, K.
Übungen zur statistischen Methodenlehre.
Mannheim, 4. Aufl. (1970)
- 11 FIRNHABER, W.
Die praktische Bedeutung klinisch statistischer Untersuchungen bei Multipler Sklerose.
Med. Klin., 66: 1079 - 1085 (1971)
- 12 FIRNHABER, W., PRILL, A., STAHL, H. W.
Die Retrobulbärneuritis als Symptom der Encephalitis disseminata auf Grund einer Kausistik von etwa 200 Fällen.
Dtsch. Z. Nerv.-Heilk., 187: 516 - 526 (1965)
- 13 FOG, T.
The Course of Multiple Sclerosis in 73 cases with computer designed curves.
Acta neurol. Scand., Suppl. 47,
Copenhagen 1965
- 14 FRICK, E., ANGSTWURM, H.
Diagnose Multiple Sklerose.
Münch. med. Wschr., 115: 1075 - 1080 (1973)
- 15 GIOVANNUCCI, M.
La Sclerosi multiple ad esordio tardivo: studio clinico.
G. Psychiat. Neuropath., 96: 751 - 771 (1968)
- 16 GRYNTERUP, V.
A comparison of some rating Systems in Multiple Sclerosis.
Acta Neurol. Scand., 45: 611 - 622 (1969)
- 17 HYLLESTED, K.
Lethality, duration, and mortality of disseminated sclerosis in Denmark.
Acta Psychiat. Neurol. Scand., 36: 553 - 564 (1961)
- 18 KIARTAN, R., GUDMUNDSSON, G.
Studies in Multiple Sclerosis.
V. Multiple Sclerosis in Iceland.
Acta Neurol. Scand., 38: Suppl. 2, 7 - 63 (1962)

- 19 KOLLE, K.
Schwangerschaftsunterbrechung aus
psychiatrischer und neurologischer
Indikation.
Münch. med. Wschr., 102: 131 (1960)
- 20 KULENKAMPFF, C.
Studium zur Verlaufstypik der Multiplen
Sklerose.
Dtsch. Z. NervHeilk., 169: 338 - 408 (1953)
- 21 KURTZKE, J. F., BEEBE, G. W., NAGLER, B., NEFZGER, D. M.,
AUTH, T. L.
Studies on the natural history of
Multiple Sclerosis.
Arch. Neur. Chicago, 22: 215 - 225 (1970)
- 22 KURTZKE, J. F.
On the evaluation of Disability in
Multiple Sclerosis.
Neurology, 11: 686 - 694 (1971)
- 23 LANGNER, E., MENTASTI, M., NEUMEYER, E.
Konstitution und Multiple Sklerose.
Arch. f. Psychiat. u. Zschr. Neur.,
197: 1 - 9 (1958)
- 24 LEIBOWITZ, U., HALPERN, L., ALTER, M.
Clinical Studies of Multiple Sclerosis
in Israel.
Arch. Neur. Chicago, 10: 502 - 512 (1964)
- 25 LEIBOWITZ, U., ANTANOVSKY, A., KATS, R., ALTER, M.
Does pregnancy increase the risk of
Multiple Sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.,
30: 354 - 357 (1967)
- 26 LEIBOWITZ, U. KAHANA, E., ALTER, M.
Survival and Death in Multiple Sclerosis.
Brain, 92: 115 - 130 (1969)
- 27 LEIBOWITZ, U., ALTER, M.
Multiple Sclerosis. Clues to its cause.
Amsterdam, London: North Holland 1973

- 28 LHERMITTE, F., MARTEAU, R., GANZENGE, J., DORDAIN, G.,
DELOCHE, G.
The frequency of Relapse in Multiple
Sclerosis.
Z. Neurol., 205: 47 - 59 (1973)
- 29 MARETSCHKE, M., SCHALTENBRAND, G., SEIBERT, P.
Statistische Untersuchungen über die
Multiple Sklerose an Hand von 947 Sektions-
protokollen.
Dtsch. Z. NervHeilk., 172: 287 - 308 (1954)
- 30 MC.ALPINE, D.
The benign form of Multiple Sclerosis:
results of a long term study.
Brit. Med. J., 2: 1029 - 1032 (1964)
- 31 MC.ALPINE, D., LUMSDEN, C. E., ACHESON, E. D.
Multiple Sclerosis. A reappraisal.
Edinburgh and London: Churchill Livingstone 1972
- 32 MILLAR, H. D. J., ALLISON, R. S., CHEESEMAN, E. A.,
MERRETT, J. D.
Pregnancy as a factor influencing relapse
in disseminated sclerosis.
Brain, 92: 417 - 426 (1959)
- 33 MUTLU, N.
Multiple Sclerosis in Turkey.
A. M. A. Arch. of Neurol. and Psychiat.,
71: 511 - 516 (1954)
- 34 MÜLLER, R.
Course and prognosis of disseminated
sclerosis in relation to age at onset.
Neur., 66: 561 - 570 (1951)
- 35 MÜLLER, H. R.
Die Prognose der Multiplen Sklerose.
Dtsch. med. Wschr., 86: 1800 - 1808 (1961)
- 36 MÜLLER, H. R.
Zur Frage von Krankheitsdauer und Invalidität
bei Multipler Sklerose.
Dtsch. med. Wschr., 91: 996 - 998 (1966)

- 37 MÜRY, R.
Wirkung der Schwangerschaftsunterbrechung
bei Multipler Sklerose.
Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr.,
101: 60 - 71 (1968)
- 38 NOESKE, K.
Die Frage nach der Todesursache.
Med. Welt, 25: 343 - 346 (1974)
- 39 PERCY, A. K., NOBREGA, F. T., OKAZAKI, H., GLATTRE, E.,
KURLAND, L. T.
Multiple Sclerosis in Rochester, Minnesota,
a 60 years appraisal.
Arch. Neurol. Chicago, 28: 105 - 111 (1971)
- 40 POECK, K.
Neurologie. Ein Lehrbuch für Studierende
und Ärzte. 2. Aufl., Springer-Verlag
Berlin - Heidelberg - New York 1972
- 41 POECK, K., MARKUS, P.
Gibt es eine gutartige Verlaufsform der
Multiplen Sklerose.
Münch. med. Wschr., 106: 2190 - 2197 (1964)
- 42 PRESTHUS, J.
Multiple Sclerosis, age at onset and
initial symptom.
Nord. Med., 684 - 687 (1955)
- 43 RAFALOWSKA, J., WARECKA, K.
One year in the out-patients department
for sclerosis multiplex in the clinic in
Warsaw.
Pol. Tyg. Lek., 15: 1079 - 1081 (1960)
- 44 SÄLLSTRÖM, T.
Das Vorkommen und die Verbreitung der
Multiplen Sklerose in Schweden.
Acta Med. Scand., Suppl., 137: 1 - 141 (1942)
- 45 SCHALTENBRAND, G., ABB, L.
Statistische Untersuchungen zum Problem
der Multiplen Sklerose.
Dtsch. Z. NervHeilk., 174: 199 - 218 (1956)

- 46 SCHAPIRA, K., POSTKANZER, P. C., NERVELL, R. J.,
MILLER, H.
Marriage, pregnancy and Multiple Sclerosis.
Zentralblatt, Neurologie, 189: 338 (1967)
- 47 SCHRADER, A., STOCKDORPH, O.
Diagnostische und pathologische Aspekte
der multiplen Sklerose.
Klin. Wschr., 47: 501 - 507 (1969)
- 48 SCHRADER, A.
Multiple Sklerose.
In: Handbuch innere Medizin, 4. Aufl.,
Bd. 5/II.
Berlin - Göttingen - Heidelberg: Springer 1953
- 49 SPÄTH, G.
Statistische Untersuchungen an 810 Fällen
mit Multipler Sklerose.
Inaugural-Dissertation
München 1969
- 50 WÜTHRICH, R., ROSENTHAL, K.
Multiple Sklerose und Sozialmedizin.
Praxis 56: 593 - 601 (1967)
- 51
Statistisches Jahrbuch 1941.
- 52
Statistisches Jahrbuch 1951/52.
- 53
Statistik der BRD, Band 61, Gesundheitswesen
Statistische Ergebnisse 1946 - 1950

Herrn Prof. Dr. E. Frick danke ich für die
Überlassung des Themas, zahlreicher Literatur-
hinweise und wertvoller Anregungen.

Herrn Dr. H. Angstwurm bin ich für die Über-
lassung des Materials und seine Anteilnahme am
Gelingen der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Geboren: 15. Januar 1949 in Glonn

Eltern: Tierarzt Bruno Friesen und Ehefrau Friedl,
geborene Denkler

Schulen: 1955 - 1961 Volksschule Glonn
1961 - 1965 Fridtjof-Nansen-Mittelschule München
1965 - 1966 Herrmann-Frieb-Mittelschule,
Übergangsklasse, München
1966 - 1969 Rupprecht-Gymnasium (math.-
naturwiss.) München
Abitur: Juni 1969

Studium: WS 1969 Immatrikulation Universität München
Studienfach: Tiermedizin
Vorphysikum Juli 1970
WS 1970 Medizinische Fakultät
Physikum April 1972

Staatsexamen 19. 6. 1975

